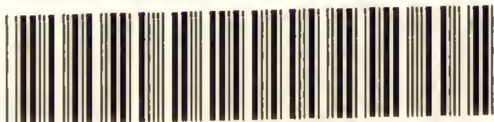
Presented to
University College.
London.
by
Mrs E. H. Starling.



Die Erkrankungen der Blutdrüsen

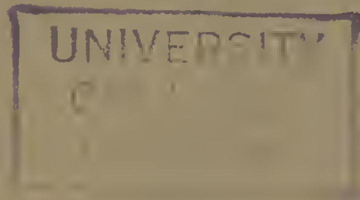
Die Erkrankungen der Blutdrüsen

Von

Professor Dr. Wilhelm Falta
Wien

Mit 103 Textabbildungen





Berlin
Verlag von Julius Springer
1913

Druck der Königl. Universitäts-Druckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Meinen klinischen Meistern

W. His, Fr. v. Müller und **C. v. Noorden**

gewidmet.

Vorwort.

Der bedeutende Aufschwung, den die Lehre von der inneren Sekretion in den beiden letzten Dezennien genommen hat, rechtfertigt wohl den Versuch, die Erkrankungen der Blutdrüsen im Zusammenhang darzustellen. Die experimentelle Physiologie und Pathologie ist in dem ausgezeichneten Werk A. Biedls in erschöpfender Weise bearbeitet worden.

Das vorliegende Buch befaßt sich mit der Klinik der Blutdrüsenerkrankungen. Von den Ergebnissen der experimentellen Pathologie habe ich nur so viel herangezogen, als mir zur Erklärung der klinischen Erscheinungen notwendig erschien. Im übrigen kann ich wohl auf das Biedlsche Werk verweisen.

In den meisten Kapiteln habe ich versucht, die klinische Symptomatologie an der Hand eigener Beobachtungen darzustellen, die ich größtenteils auf der ersten med. Klinik in Wien zu machen Gelegenheit hatte. Herrn Prof. Dr. L. von Frankl-Hochwart und Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Stern danke ich herzlichst für die Revision des neurologischen, Herrn Prof. Dr. Stoerk für die des pathologisch-anatomischen Teils, letzteren auch für zahlreiche mikroskopische Präparate. Die Röntgenuntersuchungen wurden, wo dies nicht besonders vermerkt ist, von Herrn Dr. G. Schwarz, Vorstand der Röntgenabteilung der I. mediz. Klinik durchgeführt, Herrn Assistenten Dr. S. Bernstein danke ich für die Unterstützung bei der Durcharbeitung zahlreicher experimenteller Fragen; endlich bin ich der Verlagsbuchhandlung von Julius Springer für ihr Entgegenkommen in der Ausstattung des Buches zu großem Dank verpflichtet.

Wien im März 1913.

W. Falta.

Inhaltsverzeichnis.

I. Kapitel.

II. Kapitel.

III. Kapitel.

IV. Kapitel.

V. Kapitel.

VI. Kapitel.

VII. Kapitel.

VIII. Kapitel.

IX. Kapitel.

X. Kapitel.

XI. Kapitel.

XII. Kapitel.

XIII. Kapitel.

XIV. Kapitel.

I. Kapitel.

Allgemeiner Teil.

Historische Entwicklung und Definition.

Die klinische Abgrenzung einer Anzahl jener Krankheitsbilder, die wir heute als Blutdrüsenerkrankungen bezeichnen, ist zum Teil viel älter als die Konzeption des Begriffes der inneren Sekretion durch die Experimentalpathologie. Die tiefgreifenden Veränderungen in der Entwicklung des menschlichen Organismus nach Entfernung der Keimdrüsen im jugendlichen Alter sind zu auffallend, als daß sie nicht schon im Altertum das Interesse der Ärzte und Laien erweckt hätten. Die Tierzüchter hatten sich schon lange empirische Erfahrungen zunutze gemacht, bevor die Frage diskutiert wurde, auf welchem Wege die Keimdrüsen Formation und Fettverteilung im Körper beeinflußten. Ein wesentlicher Fortschritt in der Entwicklung der Klinik der Blutdrüsenerkrankungen beginnt jedoch erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts. Er ist unlöslich an den Namen Thomas Addison geknüpft. Addison hat 1855 das nach ihm benannte Krankheitsbild auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde auf eine Zerstörung beider Nebennieren zurückgeführt. Nachdem ferner Gull, Ord, Charcot die ersten klinischen Beschreibungen des Myxödems gegeben hatten, haben 1882 und 1883 Th. Kocher und Reverdin den Nachweis erbracht, daß dieses Krankheitsbild durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion zustande kommt. Das Jahr 1886 ist dann als ein weiterer Markstein in der Geschichte der Blutdrüsenerkrankungen zu betrachten. In diesem Jahr sprach Möbius zum erstenmal den Gedanken aus, daß ein Krankheitsbild — der Morbus Basedowi — auf einer krankhaft gesteigerten Tätigkeit einer Blutdrüse beruhe. Erst im Jahre 1889 berichtete Brown-Séquard über Versuche in der Pariser biologischen Gesellschaft, die es wahrscheinlich machten, daß von den Blutdrüsen Stoffe an das Blut abgegeben würden, die, fernabliegenden Organen durch das Blut zugetragen, diese in weitgehender Weise beeinflußen. Brown-Séquard hatte sich selbst Hodensaft subkutan injiziert und eine Steigerung seiner körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit beobachtet, die er auf den Einfluß dieser Injektionen zurückführte. Zwar waren Brown-Séquard, Johannes Müller, Ruysch u. a. Vorläufer vorausgegangen; es ist aber das Verdienst Brown-Séquards, diesen Gedanken zuerst klar formuliert, durch Experimente gestützt und dadurch das allgemeine Interesse der ärztlichen Welt darauf gelenkt zu haben. Mit dem Ausbau der experimentellen Pathologie wurden dann in rascher Folge Krankheitsbilder, die bisher den Nervenkrankheiten oder Konstitutionskrankheiten zugezählt worden waren, der neuen Krankheitsgruppe eingereiht. Die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch von Mering und Minkowski stellte das Pankreas

in den Mittelpunkt der Pathogenese des Diabetes mellitus. Dazu kamen später die Studien über die physiologische und pathologische Selbständigkeit des Inselapparates von Schulze und Ssobolew und die über die histologischen Veränderungen des Inselapparates beim Diabetes mellitus von Opie, Saltykow, Weichselbaum u. a. Die viel später erfolgende Entdeckung der glykosurischen Wirkung der Nebennierenextrakte durch Blum und die Erkenntnis, daß der Zuckerstich durch eine auf sympathischen Bahnen zum chromaffinen Gewebe geleitete Entladung dieses Organs wirkt, haben allerdings dem von Claude Bernard vertretenen neurogenen Ursprung des Diabetes wieder teilweise Anerkennung verschafft. Für die Klinik hat das chromaffine Gewebe ferner durch die Lehre Wiesels, daß die Hypertonie bei der Schrumpfniere durch Hyperplasie des chromaffinen Gewebes entstehe, und durch die Erkenntnis, daß beim Status lymphaticus sich gewöhnlich das chromaffine Gewebe hypoplastisch findet (Wiesel, Hedinger), Bedeutung gewonnen. Die „Schilddrüsentetanie" wurde experimentell durch Schiff, klinisch durch N. Wein gefunden. Die Entdeckung der parathyreopriven Tetanie durch Gley, Vassale und Generali gestattete aber, die Symptome der Tetanie von denen des Schilddrüsenausfalls loszulösen und den Epithelkörperchen die entscheidende Rolle in der Pathogenese der einzelnen Tetanieformen zuzuweisen (Jeandelize, Pineles, Erdheim, Chvostek). Nachdem schon Pierre Marie das von ihm beschriebene Krankheitsbild der Akromegalie mit der Hypophyse in Beziehung gebracht hatte, drang allmählich die Erkenntnis durch, daß nicht, wie ursprünglich vermutet wurde, eine Herabminderung, sondern eine Steigerung der Funktion der Hypophyse diese Krankheit hervorrufe, während 1901 A. Fröhlich und nach ihm besonders v. Frankl-Hochwart einen Krankheitstypus zeichneten, der dem der Akromegalie in vieler Beziehung entgegengesetzt durch die neueren Forschungen der experimentellen Pathologie als Folge einer Funktionsverminderung dieses Organs aufgefaßt werden kann. Die pathologische Anatomie der Hypophyse ist besonders durch Benda, der den Adenomcharakter der Hypophysenhyperplasie bei der Akromegalie feststellte, und durch die Studien Erdheims über den Plattenepithelkrebs bei der hypophysären Dystrophie gefördert worden. Die Histologie der Basedowstruma war schon früher eingehend studiert worden. Die pathogenetische Stellung der Schilddrüse hat dann weiter durch die operative Behandlung der Basodowschen Krankheit (Rehn, Kocher u. a.) und durch das Studium ihrer Beziehung zum sporadischen Kretinismus (Thyreoaplasie von Pineles), zum endemischen Kretinismus (v. Wagner, H. und E. Bircher, Ewald, Scholz) und zum Kropfherzen (Fr. Kraus) an Bedeutung gewonnen. Auch die Bedeutung der Keimdrüsen für manche Krankheitsbilder wurde genauer studiert. Der Eunuchoidismus wurde durch Tandler und Grosz scharf gezeichnet, die klinische Symptomatologie der prämaturen Entwicklung der Keimdrüsen wurde weiter ausgebaut. Dazu kommen noch neue Forschungen über die Beziehung der Epiphyse (Marburg, v. Frankl-Hochwart) und der Nebennierenrinde zur prämaturen Entwicklung; nur die Thymusdrüse hat in der Klinik der Blutdrüsenerkrankungen bisher noch keine feste Stellung erringen können. Endlich ist unter den von Claude und Gougerot beschriebenen vielgestaltigen Syndromen der „Insuffisance pluriglandulaire" die Symptomatologie der multiplen Blutdrüsensklerose schärfer umgrenzt und von ihr das Krankheitsbild des isolierten Späteunuchoidismus losgelöst worden.

Die wenigen Beispiele mögen genügen, um von dem Aufschwung, den die Klinik der Blutdrüsenerkrankungen in den letzten Jahrzehnten genommen hat, eine Vorstellung zu geben. Mit dieser Entwicklung der klinischen Pathologie und dem Ausbau der pathologischen Anatomie hat eigentlich der Fort-

schritt in der Experimentalpathologie und besonders der physiologischen Chemie nicht gleichen Schritt gehalten. Ich möchte damit nicht die Bedeutung der durch die Experimentalpathologie gebrachten Erkenntnisse verkennen, sie allein ermöglichten den raschen Fortschritt der Klinik; ich will damit nur ausdrücken, daß die mangelhafte Kenntnis der chemischen Natur der wirksamen Stoffe, die von den Blutdrüsen abgegeben werden, den schwachen Punkt in der Lehre von der inneren Sekretion darstellt und die Ursache ist, daß wir heute noch vielfach gezwungen sind, mit dunklen Begriffen zu operieren. Zwar sind auch in dieser Richtung bereits bedeutende Ansätze vorhanden; man kann sogar sagen, daß durch die Darstellung und chemische Definierung des Adrenalins (Takamine) und durch die Erkenntnis, daß dieser Körper von verhältnismäßig einfachem chemischen Bau und eminenter physiologischer Wirksamkeit das spezifische Sekret des chromaffinen Gewebes ist, der Grundstein für die physiologische Chemie der inneren Sekretion gelegt worden ist. Hier hat auch die Experimentalpathologie am glücklichsten eingesetzt und in der Aufdeckung der mannigfachen Wirkungen dieser Substanz und ihres Angriffspunktes an den Erfolgsorganen der sympathischen Nerven hervorragendes geleistet. Der Darstellung des Adrenalins war bekanntlich die des Jodthyreoglobulins (Baumann, Oswald) vorausgegangen. Hier bestehen aber immer noch leise Zweifel, ob wir in diesem Körper das spezifische innere Sekret der Schilddrüse in reinster Form in Händen haben. Auch sind wir über die Wirkungsweise und die Angriffspunkte dieses Körpers noch viel weniger genau informiert. Die Kenntnis der spezifischen Sekrete der anderen Blutdrüsen ist noch höchst mangelhaft. Von der Nebennierenrinde wissen wir nur, daß in ihr Cholin, ein auch sonst im Körper verbreiteter Körper von bedeutender physiologischer Wirksamkeit, vorkommt. Daß aber das Cholin das spezifische Sekret der Nebennierenrinde darstellt, ist unwahrscheinlich. Aus den Hypophysenlappen gelang es in jüngster Zeit zu Extrakten von großer physiologischer Dignität zu gelangen, die sich bereits in der Therapie einen Platz erobert haben; allein hier fehlt die chemische Definierung und der Nachweis, daß diese Substanzen an das Blut abgegeben werden. Alle Anforderungen, die wir an eine Substanz stellen müssen, um sie wirklich als das spezifische Sekret der betreffenden Blutdrüse auffassen zu können, sind bisher für keines der Hormone erfüllt. Wir müssen verlangen

1. daß die betreffende Substanz in den abführenden Blut- oder Lymphwegen zu finden ist;
2. daß nach experimenteller Entfernung der betreffenden Blutdrüse die Ausfallserscheinungen durch perorale oder subkutane Einverleibung beseitigt werden;
3. daß durch gehäufte Zufuhr dieser Substanz Erscheinungen ausgelöst werden, die sich mit denen decken, die wir von der Klinik her als Folgeerscheinungen gesteigerter Funktion kennen, eine Auffassung, die durch den Erfolg der chirurgischen Therapie jener Zustände in jüngster Zeit an Sicherheit gewann.

Diese Anforderungen treffen nicht einmal für das Adrenalin alle zu. Hier ist der Nachweis im Nebennierenvenenblut erbracht, aber die Beziehung zur Klinik entbehrt noch der Klarheit. Beim Jodthyreoglobulin fehlt bisher der Nachweis im Blut oder in der Lymphe. Die Hypophysenextrakte sind bisher viel zu wenig studiert, so daß man bisher nicht sagen kann, daß sie eine dieser Forderungen wirklich erfüllen. Bei anderen Blutdrüsen, deren Bedeutung in der experimentellen oder klinischen Pathologie ungemein sinnfällig ist, so z. B. beim Inselapparat des Pankreas oder bei den Epithelkörperchen ist man bis

heute überhaupt noch nicht zu wirksamen Extrakten gelangt oder es steht noch nicht fest, daß die beobachteten Wirkungen dieser Extrakte für die betreffende Blutdrüse spezifisch sind. Die physiologische Chemie der inneren Sekretion steckt noch in den Kinderschuhen. Von ihr allein aber ist eine scharfe Definierung der Krankheitsbilder zu erwarten; der chemische Nachweis der spezifischen Substanzen im Blute ev. in gebundener Form, die Möglichkeit des Nachweises, daß diese Substanzen in verminderter, normaler oder vermehrter Menge im Blute kreisen, wäre für die Klinik von größter Bedeutung. Die biologische Methode hat in dieser Richtung bisher versagt. Ebenso ist von der chemischen Definierung und Reindarstellung dieser spezifischen Substanzen für die Therapie der Ausfallskrankheiten ein wichtiger Fortschritt zu erwarten. Für die physiologische Chemie stellt das Gebiet der inneren Sekretion ein unerschöpfliches Arbeitsfeld dar, das in theoretischer und praktischer Beziehung eine reiche Ernte verspricht.

Die Rückständigkeit der physiologisch-chemischen Kenntnisse auf diesem Gebiete macht es verständlich, daß bis heute eine klare Definition des Begriffs der inneren Sekretion nicht möglich ist. Nach der ursprünglichen Auffassung verstehen wir unter innerer Sekretion eine Abgabe von physiologisch wirksamen Stoffen an die Zirkulation, von Stoffen, die durch Einwirkung auf fernabliegende Organe regulierend in die komplizierten, das Leben erhaltenden Vorgänge eingreifen. Nach dieser ins Allgemeine gehenden Definition kommt aber wahrscheinlich jedem Gewebe des tierischen Körpers eine innere Sekretion zu, wie schon v. Krehl betonte. Der Schwerpunkt liegt also bei dieser Definition in der Annahme einer chemischen Korrelation der einzelnen Organe des Körpers im Gegensatz zur Annahme einer nervösen Korrelation, die früher fast alleinherrschend war. Dieser Gegensatz ist allerdings in einer solchen präzisen Form nicht aufrecht zu erhalten, da, wie wir später sehen werden, angenommen werden muß, daß vielen spezifischen Blutdrüsensekreten eine wichtige und in ihrer Art ganz bestimmte Beeinflussung des Erregungszustandes des Nervensystems eigen ist. Wir können sogar nicht einmal ausschließen, ob die Wirkung der Blutdrüsensekrete nicht immer durch Änderung der Stoffwechselvorgänge in den verschiedenen Teilen der somatischen oder vegetativen Neurone (Ganglienzelle, Myoneuraljunktion etc.) zustande kommt. A. Biedl drückt diese Wandlung der Anschauungen treffend in dem Satze aus: „Früher galt jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet." Bayliß und Starling haben gefunden, daß unter dem Einfluß des sauren Magensaftes auf die Epithelzellen der Darmschleimhaut von diesen ein Stoff abgesondert wird, der auf dem Wege der Zirkulation die Sekretion von Pankreassaft hervorruft. Sie nennen solche chemische Boten Hormone (von ὁρμάω = ich rufe), eine Bezeichnung, die jetzt ganz allgemein auch auf die spezifischen Blutdrüsensekrete Anwendung gefunden hat. Mit einer derartigen allgemeinen Fassung des Begriffs der inneren Sekretion ist aber, wie leicht einzusehen ist, für die Klinik nicht viel gewonnen. Auch eine morphologische Definition der Blutdrüsen ist, wie Biedl hervorhebt, nicht möglich. Der histologische Aufbau der einzelnen Blutdrüsen ist ein sehr verschiedener, ebenso wie ihre Genese aus den Keimblättern verschieden ist. Ob die spezifischen Sekrete der Blutdrüsen durch chemische Eigenschaften sich von anderen Hormonen abgrenzen lassen, darüber läßt sich heute gar nichts aussagen. Anatomie, Morphologie, Entwicklungsgeschichte, Experimentalphysiologie und physiologische Chemie lassen heute eine befriedigende Charakterisierung des Blutdrüsensystems nicht zu. Am deutlichsten wird die Zugehörigkeit der einzelnen Blutdrüsen zu einem System bisher durch die klinische Beobachtung speziell durch die innige Wechselbeziehung der einzelnen Blutdrüsen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen gezeigt.

Es scheint mir daher für die klinische Betrachtung vorderhand zweckmäßiger, den Begriff der inneren Sekretion nicht ausschließlich mit den Blutdrüsen zu verknüpfen. Ich möchte diesen Standpunkt in folgender Weise formulieren: wahrscheinlich kommt sehr vielen Zellkomplexen des tierischen Organismus eine innere Sekretion zu. Man kann die Gesamtheit aller mit innerer Sekretion ausgestatteter Zellkomplexe als hormonopoetisches System bezeichnen. Es gibt aber eine Reihe von Organen, als deren eigentliche Funktion wir die Produktion besonders wichtiger mit mächtigen physiologischen Eigenschaften begabter Hormone ansehen müssen. Diesen Organen ist gemeinsam, daß sie ihr spezifisches Sekret direkt in die Blutbahn absondern. Man nennt sie daher Blutdrüsen, die Gesamtheit derselben Blutdrüsensystem.

Die Erkenntnis, daß die Blutdrüsen ein System bilden, war für die Entwicklung der Klinik der Blutdrüsenerkrankungen von großer Bedeutung. Diese Erkenntnis, die durch eine verdienstvolle Arbeit von Pineles besonders gefördert wurde, beruht nicht nur auf den Beobachtungen von innigen physiologischen Wechselbeziehungen, sondern auch auf zahlreichen klinischen Erfahrungen und pathologisch-anatomischen Befunden, die zeigen, daß Krankheiten sehr häufig mehrere Blutdrüsen gleichzeitig ergreifen und sowohl zu gleichzeitiger Funktionssteigerung als auch zu gleichzeitiger Funktionsverminderung oder zu einer Kombination von Funktionssteigerung in den einen und Funktionsverminderung in den anderen Blutdrüsen führen können.

Wechselwirkung der Blutdrüsen.

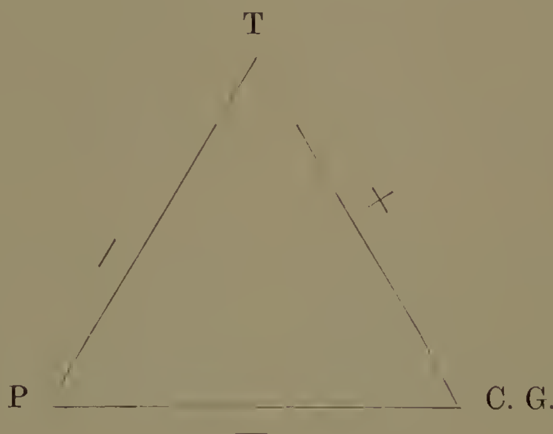
Auf diese Wechselwirkung der Blutdrüsen möchte ich hier im Zusammenhang etwas näher eingehen; sie ist, wie Novak sagt, ein Schlagwort geworden. Eine große Reihe von Arbeiten hat sich in jüngster Zeit mit dem Studium derselben beschäftigt; Hypothesen und Spekulationen sind üppig auf diesem Boden gewachsen. Es ist richtig, daß wir bisher über den näheren Vorgang bei diesen Wechselwirkungen eigentlich nichts Genaues wissen, aber in klinischer Beziehung drängen sich solche Korrelationen dem Beobachter förmlich auf; ihre Kenntnis erleichtert die Analyse der oft komplizierten Krankheitsbilder ungemein. Schließlich sind die Ausdrücke: gegenseitige Förderung oder gegenseitige Hemmung vorderhand nichts anderes als eine Umschreibung von Beobachtungen. Wenn man auf diesem Standpunkt steht, scheint mir das Studium dieser Korrelationen fruchtbar zu sein.

Für das Verständnis dieser oft sehr komplizierten Vorgänge scheint mir eine Unterscheidung in **physiologische** und **pathologische Korrelationen** unbedingt notwendig zu sein. Unter physiologischer Korrelation möchte ich die Wirkung verstehen, die die Funktionsänderung einer Blutdrüse — Verminderung oder Steigerung der Funktion — auf die Funktion der anderen sonst normalen Blutdrüsen ausübt. In idealer Weise sind diese Bedingungen z. B. bei der Exstirpation einer Blutdrüse erfüllt. Auch in der menschlichen Pathologie kann dies eintreten. Ich verweise auf die Totalexstirpation der Schilddrüse, die früher, als man die unheilvollen Folgen dieses Eingriffes noch nicht kannte, auch beim Menschen vorgenommen wurde, oder auf die parathyreoprive Tetanie nach Operationen an der Schilddrüse oder auf die Kastration. Es kann sich ferner ein Entzündungsprozeß in einer Blutdrüse isoliert etablieren und diese zur Verödung bringen. In solchen Fällen werden wir allerdings mit der Annahme reiner physiologischer Korrelationen vorsichtig sein müssen, da erfahrungsgemäß entzündliche Prozesse sehr häufig auf andere Glieder des Blut-

drüsensystems übergreifen. Hier finden sich also oft, wie wir später sehen werden, Übergänge zur pathologischen Korrelation. Auch die Funktionssteigerung läßt sich experimentell in reiner Form erzeugen, z. B. durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz. Auch bei vielen Fällen von Basedowscher Krankheit und von Akromegalie ist kein Grund vorhanden, an einer isolierten Funktionssteigerung der betreffenden Blutdrüse zu zweifeln, doch sind auch hier die Übergänge zur pathologischen Korrelation außerordentlich häufig.

Ich will nun einige Beispiele für die physiologische Korrelation anführen, indem ich mich zunächst an die gemeinsam mit Eppinger und Rudinger durchgeführten Untersuchungen halte.

Die Totalexstirpation der Schilddrüse bei sorgfältiger Schonung der Epithelkörperchen — die elektrische Erregbarkeit darf dadurch keine Steigerung erfahren — ruft eine Herabsetzung der gesamten Stoffwechselvorgänge hervor. Betrachten wir etwas ausführlicher den Kohlehydratstoffwechsel. Das Assimilationsvermögen für Kohlehydrate ist beim thyreopriven Tier gesteigert. Da nun bekannt ist, daß die Assimilationsgröße von der Funktionsbreite des Pankreas-Inselapparates abhängt, so haben wir daraus auf eine relative oder



P = Pankreas-Inselapparat, T = Thyreoidea, C. G. = Chromaffines Gewebe, — = Hemmung, + = Förderung.

Abb. 1.

absolute Funktionssteigerung des Pankreas-Inselapparates geschlossen. Die Exstirpation der Schilddrüse setzt aber auch die Erregbarkeit der vegetativen Nerven herab. So z. B. ist die glykosurische Wirkung des Adrenalins — neben andern Wirkungen wie z. B. der Hervorrufung einer Hyperglobulie — herabgemindert. Da nun bekannt ist, daß die Erregbarkeit der Myoneuraljunktion der sympathischen Nerven von der Tätigkeit des chromaffinen Gewebes abhängt, so ist der Schluß naheliegend, daß die Tätigkeit dieser Blutdrüse herabgesetzt ist, sei es, daß die Produktion von Adrenalin vermindert, sei es, daß die Wirkung dieses Hormons in den Erfolgsorganen geringer ist, vielleicht dadurch, daß eine sonst stattfindende Sensibilisierung desselben ausfällt (Asher und Flack). Eine Sensibilisierung des Adrenalins wird auch durch das Extrakt aus dem Hypophysenhinterlappen angenommen (Kepinow).

Nach der Totalexstirpation des Pankreas findet sich Steigerung aller Stoffwechselvorgänge mit hochgradigster Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrat. Ferner bestehen Anzeichen einer erhöhten Erregbarkeit sympathischer Nerven (Löwische Reaktion, verstärkte glykosurische Wirkung des Adrenalins). Daraus schlossen wir auf eine gesteigerte Funktion des chrom-

affinen Gewebes oder ev. auf eine stärkere Wirkung des zirkulierenden Adrenalins. Beim Morbus Addisoni, bei dem die Funktion des chromaffinen Gewebes primär herabgesetzt ist, fanden wir ferner Erhöhung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrat. Wir deuteten dies durch Wegfall einer Hemmung vom chromaffinen Gewebe nach dem Inselapparat und als sekundäre Funktionssteigerung des letzteren.

Eine weitere Beobachtung haben Newburgh, Nobel und ich beigebracht. Perorale Zufuhr von Thyreoidin erzeugt beim menschlichen Diabetes länger dauernde Hypertonie. Wir deuteten dies als Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes infolge einer erhöhten Empfindlichkeit desselben oder seiner zentralen Projektionsfelder.

Aus diesen und ähnlichen experimentellen Befunden und klinischen Beobachtungen wurde auf eine Wechselwirkung zwischen Thyreoidea, Pankreas-Inselapparat und chromaffinem Gewebe geschlossen, die in dem vorstehenden Schema veranschaulicht wurde.

Über den näheren Vorgang bei solchen physiologischen Korrelationen besteht, wie bereits erwähnt, noch keine Klarheit. Dies gilt nicht nur von der Förderung sondern auch von der Hemmung. Wir haben seinerzeit angenommen, daß vermehrte Tätigkeit des Inselapparates die Funktion des chromaffinen Gewebes oder der Thyreoidea hemmt und umgekehrt. Eine andere Möglichkeit ist die, daß sich Adrenalin und Pankreashormon in der Leber gegenseitig beeinflussen; das eine wirkt akzeleratorisch, das andere retardierend auf den diastatischen Prozeß, oder das eine wirkt glykogenabbauend, das andere glykogenaufbauend. Verstärkte Tätigkeit des einen würde so die Balance zwischen beiden Blutdrüsen stören [1]).

Die Beziehungen zwischen Thyreoidea und Pankreas scheinen mir, wie ich in einer späteren Mitteilung ausführte, in folgender Weise besser erklärlich. Verstärkte Tätigkeit der Thyreoidea stellt größere Anforderungen an die Funktion des Inselapparates. Kommt der Inselapparat nicht nach, so wird die Balance zwischen beiden gestört. Für diese Anschauung sprechen eine Reihe klinischer Beobachtungen.

In einer ganz falschen Richtung bewegen sich Vorstellungen über die physiologische Korrelation, dahingehend, daß eine Blutdrüse für eine andere kompensatorisch eintreten kann. Eine solche Annahme beruht auf ganz oberflächlicher Beobachtung. Jede Blutdrüse hat ihre spezifische Funktion, wenn auch in der Gesamtwirkung ähnliche Züge auftreten können. Da dieser Punkt von prinzipieller Bedeutung ist, will ich einige Beispiele hierfür bringen. Die Exstirpation der Hypophyse erzeugt ähnlich wie die der Schilddrüse einen Zustand, in dem die vegetativen Funktionen herabgesetzt sind (Aschner). Deshalb sieht ein hypophyseopriver Hund doch anders aus als ein thyreopriver, wie R. Paltauf betonte. Dasselbe gilt natürlich auch in klinischer Beziehung. Ein typisches Myxödem wird wohl niemand mit einer typischen hypophysären Dystrophie verwechseln. Oder: Die Exstirpation der Epithelkörperchen steigert die Erregbarkeit der vegetativen Nerven. Exstirpation der Schilddrüse setzt sie herab. Wahrscheinlich ist aber der Mechanismus, wie ich später ausführen werde, verschieden. Die Tetanie der parathyreopriven Tiere zeigt einen milderen Verlauf wohl dadurch, daß durch den Ausfall des Schilddrüsensekretes die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems herabgesetzt ist, verhindern läßt sich aber die Tetanie dadurch nicht.

Nun zur pathologischen Korrelation! Diese ist durch die Zugehörigkeit zum gleichen System gegeben. Krankheiten, welche sich in einer Blutdrüse

[1]) In dieser Richtung bewegen sich Versuche von Zültzer und von Bálint und Molnár.

etablieren, greifen sehr häufig auch auf andere Blutdrüsen über oder es ergreift ein krankhafter Prozeß gleichzeitig mehrere Blutdrüsen oder ev. das ganze Blutdrüsensystem. Unter pathologischer Korrelation verstehe ich nun die Erscheinung, daß Symptome, die durch die Funktionsänderung einer Blutdrüse erzeugt werden, durch die gleichzeitige Erkrankung einer anderen verdeckt, verstärkt, oder irgendwie modifiziert werden. Auch experimentell läßt sich dies nachahmen. Ich habe vorhin darauf hingewiesen, daß die Exstirpation der Schilddrüse die Erregbarkeit der vegetativen Nerven herabsetzt, die der Epithelkörperchen sie erhöht. So konnten wir beobachten, daß die glykosurische Wirkung des Adrenalins, die nach Exstirpation der Schilddrüse vermindert ist, bei gleichzeitiger Exstirpation der Epithelkörperchen nicht vermindert, ev. sogar etwas verstärkt ist. Ein anderes Beispiel: Exstirpation der Schilddrüse erhöht die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate und setzt den Hungereiweißumsatz herab. Exstirpation des Pankreas reduziert die Assimilationsgrenze hochgradig und steigert den Hungereiweißumsatz. Gleichzeitige Exstirpation von Schilddrüse und Pankreas erzeugt zwar einen Diabetes; dieser verläuft aber insofern milder, als die Steigerung der Eiweißzersetzung nicht so hochgradig ist und die Gewichtsabnahme nicht so rapid vor sich geht. Es tritt also eine Abschwächung der sonst auftretenden Stoffwechselsteigerung ein.

Nun einige Beispiele aus der menschlichen Pathologie.

Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen zeigen in vieler Beziehung große Ähnlichkeit. So z. B. in phylogenetischer Beziehung, da sie beide früher Drüsen mit äußerer Sekretion waren. Sie zeigen Ähnlichkeit in ihrem morphologischen Aufbau und ebenso in mancher Beziehung in ihrer physiologischen Wirkung. Z. B. bleiben junge der Schilddrüse oder der Hypophyse beraubte Tiere im Wachstum zurück, zeigen Herabsetzung der vegetativen Vorgänge etc. Beide erkranken oft auch gleichzeitig. So entwickelt sich bei der Akromegalie nicht selten eine Basedowstruma, in den späteren Stadien treten, wie Pineles zuerst beschrieb, nicht selten auch Degenerationen der Schilddrüse mit myxödematösen Erscheinungen auf. Bei der kretinischen Degeneration findet sich neben der kropfigen Entartung der Schilddrüse nicht selten auch eine solche der glandulären Hypophyse. Endlich sehen wir bei der multiplen Blutdrüsensklerose diese beiden Blutdrüsen fast immer gleichzeitig erkrankt.

Ein anderes Beispiel betrifft Pankreas-Inselapparat und Thyreoidea. Beim typischen Myxödem ist die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate erhöht. Nun sind einzelne Fälle von Myxödem in der Literatur beschrieben, bei denen alimentäre Glykosurie erzielt werden konnte, ja sogar bei gewöhnlicher an Kohlehydrat etwas reichlicherer Kost spontane Glykosurie vorhanden war. Solche Fälle sind mir als unverträglich mit unserer Theorie über die Wechselwirkung von Schilddrüse und Pankreas entgegengehalten worden. Mit Unrecht. In solchen Fällen muß eine gleichzeitige Erkrankung des Inselapparates angenommen werden. Ich habe schon vorhin erwähnt, dass bei gleichzeitiger Exstirpation von Schilddrüse und Pankreas der Ausfall des Pankreas den entgegengesetzt gerichteten Ausfall der Thyreoidea auf den Kohlehydratstoffwechsel überkompensiert. Es ist daher vollkommen verständlich, daß bei einer Erkrankung des Inselapparates trotz bestehenden Myxödems Störungen im Kohlehydratstoffwechsel auftreten.

Ein weiteres Beispiel betrifft endlich Pankreas und Nebennieren. Bei der auf schwerem Alkoholismus beruhenden cirrhose bronzée finden sich weitgehende sklerotische Prozesse in der Leber, in der Milz, und ev. in verschiedenen anderen Organen mit gleichzeitiger Einlagerung eines eisenreichen später ev. auch eisenfreien Pigmentes (Hämosiderosis). Durch Übergreifen des sklerotischen Prozesses auf das Pankreas kommt es nicht selten dabei zum Diabetes mellitus

(diabète bronzé). Es liegen nun Beobachtungen vor, daß in solchen Fällen der Diabetes später wieder verschwindet. Da sich nun bei der cirrhose bronzée nicht selten auch die Nebennieren an dem sklerotischen Prozeß beteiligen und ev. addisonähnliche Symptome sich hinzugesellen, so liegt die Annahme nahe, daß der Rückgang der diabetischen Stoffwechselstörung mit einer später eintretenden stärkeren Sklerosierung der Nebennieren in Zusammenhang steht.

Frage der Dysfunktion.

Das Studium der pathologischen Korrelationen scheint mir auch Licht auf die Frage zu werfen, ob wir berechtigt sind, neben der Funktionssteigerung und Funktionsverminderung der Blutdrüsen auch eine qualitativ veränderte Funktion derselben, eine Dysfunktion anzunehmen. Ich will in diesem Buche versuchen, die einzelnen Blutdrüsenerkrankungen ausschließlich durch quantitative Veränderungen in der Funktion der Blutdrüsen zu erklären. Ich bin mir bewußt, daß dieser Standpunkt heute durchaus nicht der allgemein herrschende ist und erwarte auf Widerspruch zu stoßen. Ich glaube aber für meinen Standpunkt wenigstens so viel beibringen zu können, daß man ihm eine gewisse Berechtigung nicht absprechen kann.

Wie vorhin ausgeführt wurde, ist die physiologisch-chemische Basis der Hormonenlehre noch ungenügend. Bisher ist nur ein einziges Hormon, das Adrenalin, chemisch definiert. Eine Dysfunktion des chromaffinen Gewebes würde nun bedeuten, daß ein qualitativ verändertes, fehlerhaftes Adrenalin vom chromaffinen Gewebe erzeugt und an die Blutbahn abgegeben würde. Dafür fehlt uns bisher jeder Anhaltspunkt. Als ein Hauptargument für die Dysfunktion führt man die Verschiedenheit der klinischen Bilder an, in denen sich die Erkrankung einer bestimmten Blutdrüse äußern kann. Das Studium der pathologischen Korrelationen lehrt uns aber, daß das reine Bild einer Funktionssteigerung oder Funktionsverminderung mannigfach entstellt und verdeckt werden kann, wenn gleichzeitig andere Blutdrüsen miterkrankt sind. Der Blutdrüsenapparat reagiert dann nicht mehr in normaler Weise auf die Funktionsstörung der primär erkrankten Blutdrüse. Dazu kommt noch, daß sich zu den Blutdrüsenerkrankungen nicht selten Trophoneurosen gesellen, deren Zusammenhang mit den Blutdrüsenerkrankungen mir nur ein lockerer zu sein scheint. So hat man z. B. besonderes Gewicht auf die Beobachtung gelegt, daß in späteren Stadien der Basedowschen Krankheit bisweilen Erscheinungen von Myxödem auftreten, während noch Zeichen von Hyperthyreose weiterbestehen. Ich werde bei Besprechung der Basedowschen Krankheit ausführlich auf diese Fälle eingehen und glaube, daß in keinem der Fälle der sichere Beweis für das Bestehen eines Myxödems geführt ist. Gemeinsam mit Newburgh und Nobel habe ich ferner darauf hingewiesen, daß die große Mannigfaltigkeit der Syndrome bei Zuständen der Funktionssteigerung einer bestimmten Blutdrüse großenteils durch Verschiedenheiten der Konstitution erklärt werden kann. Wir haben versucht, dies experimentell zu begründen. Die einzelnen Hormone resp. Blutdrüsenextrakte haben durchwegs sehr verschiedenartige Wirkungen. Da ich auf das Adrenalin in dieser Beziehung später noch zu sprechen komme, wähle ich als Beispiel die Schilddrüsensubstanz. Bei peroraler Zufuhr größerer Mengen von Schilddrüsensubstanz kann man folgende Symptome auftreten sehen.

1. Tachykardie.
2. Größere Blutdruckgefälle vom Zentrum zur Peripherie.
3. Steigerung des Grundumsatzes.
4. Steigerung des Eiweißumsatzes.

5. Steigerung der Salzausscheidung.
6. Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrate, ev. spontane Glykosurie.
7. Schweiße.
8. Mononukleose.
9. Tremor.
10. Diarrhöen.
11. Psychische Erregung etc. etc.

Es lassen sich somit fast alle Symptome der Basedowschen Krankheit erzeugen. Wir bekommen aber bei einem Individuum fast nie alle Symptome, sondern wir sehen regelmäßig als Kardinalsymptom die Tachykardie auftreten. An dieses gruppieren sich andere Symptome zu bestimmten Syndromen, z. B. Tachykardie, Schweiße, Mononukleose, oder Tachykardie, Mononukleose, Tremor etc. Wir bekommen also en miniature fast alle Syndrome, die wir bei Fällen von Basedowscher Krankheit vorfinden. Da das Thyreoidin immer dasselbe ist, so kann die Ursache dieser Dissoziation nur in der verschiedenen Konstitution der Versuchspersonen gelegen sein. Die Frage, warum dies im einzelnen Fall so ist, ist natürlich sehr schwer zu beantworten, da die Summe der Teilkonstitutionen, die, um einen Ausdruck von Martius zu gebrauchen, die Gesamtkonstitution ausmachen, eine enorme ist. Für viele Punkte dürfte es am nächsten liegen, die Erklärung in einer verschiedenen Reaktionstätigkeit des Blutdrüsensystems auf den künstlichen Hyperthyreoidismus zu suchen. Wenn wir z. B. sehen, daß Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bei einem Individuum Glykosurie erzeugt, bei dem anderen den Kohlehydratstoffwechsel nicht alteriert, so wird durch die bekannte physiologische Korrelation zwischen Schilddrüse und Pankreas die Annahme nahegelegt, daß in dem ersten Fall der Inselapparat den Anforderungen, die der Hyperthyreoidismus an ihn stellt, nicht gewachsen ist, während in dem anderen Falle die Funktionsbreite des Pankreas ausreicht. In anderen Fällen treten ganz andersartige konstitutionelle Momente stärker hervor. Bei neuropathischer Veranlagung machen sich z. B. die Symptome von seiten des Nervensystems und der Psyche stärker geltend und haben ein anderes Gepräge. Ebenso wie für die Funktionssteigerung gilt dies ceteris paribus auch für die Ausfallserkrankungen.

Der Standpunkt, den man gegenüber der Dysfunktion einnimmt, ist nicht nur theoretisch sondern auch praktisch wichtig. Lehnt man die Dysfunktion ab, so ist der therapeutische Weg viel klarer vorgezeichnet. Die Erfolge der Substitutionstherapie werden so leicht verständlich, die operative Behandlung von Überfunktionskrankheiten erhält eigentlich nur so volle Berechtigung. Für die Erklärung mancher therapeutischer Mißerfolge scheint mir das Studium der pathologischen Korrelationen wichtig. Bei den Ausfallskrankheiten ist von der Substitutionstherapie ein voller Erfolg nicht zu erwarten, wenn andere Teile des Blutdrüsensystems miterkrankt sind. In solchen Fällen ist vielleicht durch kombinierte Organotherapie mehr zu erreichen. Einschlägige Angaben der französischen Literatur scheinen mir zum Teil allerdings sehr optimistisch zu sein. Eine gleiche Berücksichtigung verdient die pathologische Korrelation vielleicht auch bei der Indikationsstellung zur operativen Behandlung der Überfunktionskrankheiten. Man wird von einer Resektion der Schilddrüse vielleicht Abstand nehmen, wenn gleichzeitig Erscheinungen bestehen, die auf Erschöpfung anderer Blutdrüsen z. B. des chromaffinen Gewebes hinweisen. In dieser Beziehung ist noch ein anderes Moment wichtig, nämlich die Beziehungen zwischen Blutdrüsensystem und Zentralnervensystem. Auf diesen Punkt will ich später zu sprechen kommen.

Nun noch einige Worte über die Intoxikationstheorie, die in der Lehre von der inneren Sekretion eine so große Rolle spielt. Den Ausdruck Vergiftung kann man meines Erachtens bei manchen Überfunktionskrankheiten gut anwenden, z. B. beim Morbus Basedowi. Deshalb braucht man keine Dysfunktion anzunehmen, da auch ein ganz normales Sekret, im Überschuß dem Körper zugeführt, diesen vergiften kann. Ein treffliches Beispiel bietet die Adrenalinvergiftung. Hingegen möchte ich annehmen, daß für die sog. Entgiftungstheorie der Ausfallserkrankungen d. h. für die Annahme, daß im Organismus normalerweise gebildete Gifte durch die Blutdrüsen entgiftet werden und bei Insuffizienz derselben den Körper vergiften, keine ausreichenden experimentellen Beweise vorliegen. Selbst das Zustandekommen der Tetanie kann man sich, wie im betreffenden Kapitel ausgeführt werden soll, ohne Entgiftungstheorie vorstellen.

Die große Anzahl von Arbeiten über die Physiologie und Pathologie des Blutdrüsensystems, die in den letzten Dezennien erschienen sind, zeigt das wachsende Interesse, das Physiologen und Kliniker an diesem Gegenstand nehmen. Was das Studium desselben so anziehend macht, ist der Umstand, daß es uns einen tiefen bisher kaum geahnten Einblick in den komplizierten Regulationsmechanismus des tierischen Organismus tun ließ. In mancher Beziehung scheint dieser Einfluß geradezu dominierend zu sein. Es gilt dies besonders von der Beeinflussung des Wachstums und der Stoffwechselvorgänge. Aber auch die Entwicklung und die Tätigkeit des hämatopoetischen Apparates stehen unter der Kontrolle des Blutdrüsensystems, endlich bestehen auch die innigsten Beziehungen zwischen Blutdrüsensystem und Nervensystem, wodurch nahezu alle somatischen und vegetativen Funktionen, ja sogar die Psyche in die Beeinflussungszone einbezogen werden. Diese in alle Lebensvorgänge eingreifende Tätigkeit des Blutdrüsensystems ausführlich zu schildern, liegt nicht im Rahmen der Aufgabe, die ich mir gestellt habe. Ich will nur versuchen, einige Punkte in groben Umrissen zu skizzieren.

Einfluß der Blutdrüsen auf das Wachstum.

Ich beginne mit dem Einfluß der Blutdrüsen auf das Wachstum und die Modellierung des Körpers. Er ist am sinnfälligsten und von den Eunuchen her und durch die Erfahrungen der Tierzüchter schon lange bekannt, wenn auch genauere experimentelle Arbeiten erst aus der jüngsten Zeit stammen. Es scheint mir am zweckmäßigsten, erst einzelne besser studierte Typen herauszugreifen und zu skizzieren.

1. Verlust der Keimdrüsen im jugendlichen Alter oder hochgradige Hypoplasie derselben führt zum Hochwuchs; das Skelett ist grazil gebaut und zeigt charakteristische Dimensionierung (große Unterlänge, große Spannweite, kleiner Kopf). Dabei findet sich eine charakteristische Fettverteilung und mangelhafte Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere. Der Schluß der Epiphysenfugen und zwar besonders jener, deren Schluß unter physiologischen Verhältnissen am spätesten erfolgt, ist hochgradig verzögert. Dies ist der Grund der charakteristischen Dimensionierung und die Ursache des Hochwuchses. (Die Annahme einer sekundären Funktionssteigerung der Hypophyse halte ich, wie im X. Kapitel ausgeführt werden wird, nicht für begründet.) Wir können daher annehmen, daß von den Keimdrüsen besonders in der Pubertätszeit ein Einfluß auf die Verknöcherungszone im Sinne einer definitiven Knochenbildung ausgeübt wird. Dieser Einfluß geht von der interstitiellen Drüse aus.

2. Ausfall oder hochgradige Verminderung der Schilddrüsenfunktion im jugendlichen Alter führt zum Zwergwuchs resp. zur Wachstumshemmung.

Das Skelett behält dabei im allgemeinen die kindlichen Dimensionen bei, der Epiphysenschluß ist hochgradig verzögert, die Fontanellen bleiben abnorm lang offen, die Nasenwurzel ist eingezogen, die Entwicklung der Knochenkerne bleibt hochgradig zurück; der gebildete Knochen zeigt eher einen leichten Grad von Sklerose. Die Knochen sind plump. Bei jugendlichen Basedowikern findet sich hingegen leicht beschleunigtes Längenwachstum und etwas verfrühter Epiphysenschluß. Die eunuchoide Fettverteilung fehlt. Das Genitale bleibt in der Entwicklung zurück, aber nicht so hochgradig wie beim Eunuchoidismus. Unter dem Einfluß der Schilddrüseninsuffizienz ist demnach die enchondrale und periostale Ossifikation gleichmäßig verzögert.

3. Ausfall der Hypophyse im jugendlichen Alter führt ebenfalls, wie klinische und neuerdings auch experimentelle Beobachtungen zeigen, zur Wachstumshemmung. Epiphysenschluß und Ausbildung der Knochenkerne sind ebenfalls verzögert, vielleicht nicht so hochgradig wie bei der thyreogenen Wachstumshemmung, doch ist dies schwer zu entscheiden, da wenigstens bei den klinischen Beobachtungen die Störung nicht in so frühem Alter einzusetzen pflegt. Die Hypoplasie der Genitalien und speziell der interstitiellen Drüse ist viel hochgradiger, auch wenn die Störung später einsetzt. Dementsprechend findet sich eunuchoide Fettverteilung und ev. eine (sekundäre) Beeinflussung der Dimensionierung, die sich mehr oder weniger der eunuchoiden nähert.

Bei Fällen von jugendlicher Akromegalie sind die Verhältnisse viel komplizierter. Die typischen Fälle scheinen mir, wie im VI. Kapitel ausgeführt wird, die mit stärkerer Betonung der Funktion der interstitiellen Drüse zu sein. Wir finden dann eher vorzeitigen Epiphysenschluß, stärkere Prononcierung der sekundären Geschlechtscharaktere und frühzeitige Verdickung der Knochen mit Exostosenbildung und Verdickung der Weichteile. In anderen Fällen findet sich jedoch Entwicklungshemmung in der Genitalsphäre und damit ein stark eunuchoider Einschlag in der Dimensionierung mit Hochwuchs.

4. Bei Überfunktionskrankheiten der Keimdrüsen, der Nebennierenrinde oder der Epiphyse im jugendlichen Alter findet sich prämature Entwicklung des ganzen Körpers, beschleunigtes Wachstum mit potenzierten kindlichen Dimensionen, prämature Entwicklung der Genitalien und dann später vorzeitiger Epiphysenschluß, kurz ein passagerer Riesenwuchs. Ob diese Vegetationsstörung von jedem der erwähnten Organe direkt ausgehen kann oder ob sie jedesmal über die Funktionssteigerung (primär oder sekundär) der Nebennierenrinde geht, ist noch ungewiß.

Über den Einfluß der anderen Blutdrüsen auf Wachstum und Modellierung des Körpers ist noch wenig Zuverlässiges bekannt. Erwähnen will ich nur, daß die Exstirpation der Thymusdrüse zu einer sich später wieder ausgleichenden Wachstumshemmung führt; im übrigen verweise ich auf die betreffenden Kapitel.

Die Art und Weise, in der die herangezogenen Blutdrüsen das Wachstum beeinflussen, ist nur zum Teil bekannt. Mit Sicherheit läßt sich sagen, daß der Epiphysenschluß und damit ein definitives Sistieren des normalen Wachtums unter dem Einfluß der Keimdrüsen und zwar der interstitiellen Drüse steht, ferner daß die Ausbildung der Knochenkerne und das Längenwachstum der Knochen stark durch Schilddrüse und Hypophyse beeinflußt werden. Ich möchte den diesbezüglichen Einfluß der Schilddrüse mindestens ebenso hoch veranschlagen wie den der Hypophyse. Letzterer scheint mir bisher stark überschätzt worden zu sein, da man in der Hypophyse das dominierende Wachstumszentrum sah. Die beiden durch die Schilddrüse resp. die Hypophyse erzeugten Wachstumsstörungen zeigen wichtige Unterschiede, besonders möchte ich Gewicht darauf legen, daß bei der thyreogenen Wachstumsstörung die

Knochen plump, bei der hypophyscopriven eher grazil sind; das Gegenteil zeigt sich bei Funktionssteigerung dieser Drüsen im jugendlichen Alter. Beim jugendlichen Basedowkranken sind die Knochen grazil, bei der jugendlichen Akromegalie sind sie plump und mit Exostosen versehen, die Knochenvorsprünge sind verdickt, wofern nicht gleichzeitiger Eunuchoidismus komplizierend wirkt. An der Überschätzung der Bedeutung der Hypophyse für das Längenwachstum dürfte hauptsächlich die Brissaud-Meigesche Formel für den Riesenwuchs schuld sein. Nach dieser ist der Riesenwuchs nichts anderes als eine Akromegalie der Jugend. Es scheint mir aber vieles dafür zu sprechen, daß sich beim Riesenwuchs wenigstens in früheren Stadien meist eine Hyperplasie auch anderer Blutdrüsen vielleicht des ganzen Blutdrüsensystems findet, besonders dürfte die Nebennierenrinde oft hyperplastisch sein und nach neueren Untersuchungen das klinische Bild des Riesenwuchses wie auch der Akromegalie in mancherlei Weise beeinflussen. Ich habe schon vorhin erwähnt, daß auch die prämature Entwicklung mit einer Funktionssteigerung dieses Organs zusammenfallen kann, vielleicht regelmäßig zusammenfällt.

Wenn auch von der Beeinflussung des Wachstums und der Körpermodellierung durch die Blutdrüsen bisher nur weniges sicher bekannt und in befriedigender Weise aufgeklärt ist, so ist diese Beeinflussung doch so markant, daß daraus geschlossen werden kann, daß eine harmonische Entwicklung des Körpers ohne geordnete Funktion des Blutdrüsensystems nicht möglich ist. Über den näheren Vorgang bei dieser Art der Hormonwirkung wissen wir noch gar nichts. Trophische Beeinflussung des Nervensystems dürfte bei manchen dieser Wirkungen in Frage kommen, darauf deutet schon die Symmetrie bei solchen formativen Einflüssen hin. Ferner ist an spezifische Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge z. B. bei der Athyreose zu denken, ferner an einen modellierenden Einfluß auf das Skelett durch Veränderung des Muskeltonus etc. etc. Es wäre aber wohl verfehlt, alle Ablenkungen, Abschwächungen oder Potenzierungen der Wachstumsenergie des Protoplasmas mit dem Blutdrüsensystem in Beziehung zu bringen.

Einfluß der Blutdrüsen auf die Regulation des Stoffwechsels.

Einen noch bedeutenderen Einfluß nimmt das Blutdrüsensystem auf die Regulation des Stoffwechsels. Ich möchte auch hier nur einige markante Beispiele herausgreifen. Betrachten wir zuerst den Kohlehydratstoffwechsel! Der Pankreas-Inselapparat beherrscht die Kohlehydratassimilation; denn nach der Exstirpation des Pankreas wird die Glykogenbildung in der Leber und auch sonst in den Geweben, besonders in den Muskeln hochgradig gestört. Daß es sich hauptsächlich um eine Störung der Glykogenese handelt, scheint mir daraus hervorzugehen, daß bei geringgradiger Insuffizienz des Pankreas die Störung zuerst ausschließlich bei alimentärer Überlastung manifest wird, während sich sonst die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels noch in normaler Weise abspielt. Erst bei höheren Graden der Störung tritt dann eine gesteigerte Zuckerproduktion hinzu, denn nun findet sich auch im Hunger, also bei vollständiger Ausschaltung des alimentären Einflusses, Hyperglykämie und Glykosurie.

Andererseits scheint die Mobilisierung von Glykogen hauptsächlich unter dem Einfluß des chromaffinen Gewebes zu stehen, denn künstlich herbeigeführte Hyperadrenalinämie (durch subkutane Injektion von Adrenalin oder durch den Zuckerstich) ruft eine rasche Einschmelzung des vorhandenen Glykogens

in Leber und Muskeln und wohl auch eine gesteigerte Verbrennung von Zucker hervor, da wir nach Adrenalininjektion den respiratorischen Quotienten ansteigen sehen. Dabei tritt Hyperglykämie und ev. Glykosurie auf; nach Exstirpation der Nebennieren oder bei der Addisonschen Krankheit besteht hingegen Hypoglykämie.

Diese beiden Blutdrüsen sind als die wichtigsten Regulatoren des Kohlehydratstoffwechsels anzusehen, doch kommt sicher auch die Schilddrüse als Regulator in Betracht; denn beim typischen Myxödem ist, wie schon früher erwähnt, die Assimilationsgrenze erhöht, bei der Basedowschen Krankheit oder beim künstlichen Thyreoidismus ist sie nicht selten herabgesetzt, ja es tritt bisweilen spontane Glykosurie auf. Die Schilddrüse scheint, wie ich hier nochmals hervorheben will, hauptsächlich den Pankreas-Inselapparat oder das von ihm produzierte Hormon zu beeinflussen, da der alimentäre Faktor dabei so deutlich hervortritt. Ein ähnlicher, wenn auch wahrscheinlich nicht so starker regulatorischer Einfluß scheint von der Hypophyse auszugehen, ich verweise diesbezüglich auf das betreffende Kapitel.

Was den Eiweißstoffwechsel anbelangt, so ist es seit langem bekannt, daß die Schilddrüse denselben in mächtiger Weise beeinflußt. Bei der Basedowschen Krankheit ist der Eiweißbedarf erhöht, der Basedowkranke muß mehr Eiweißsubstanzen in der Nahrung zu sich nehmen, wenn er nicht allzuviel von dem Eiweißbestand des Körpers einbüßen soll. Beim Myxödem ist der Eiweißbedarf abnorm tief. Bei den Hypophysen- oder Nebennierenerkrankungen treten derartige Störungen im Eiweißhaushalt nicht deutlich hervor. Auch der schwere Diabetiker hat für gewöhnlich keinen erhöhten Eiweißbedarf.[1])

Es geht aus diesen Beispielen hervor, daß der regulatorische Einfluß der einzelnen Blutdrüsen auf die verschiedenen Stoffwechselvorgänge ein großenteils spezifischer ist. Während Pankreas und chromaffines Gewebe den Kohlehydratstoffwechsel beherrschen, ist die Schilddrüse für den Eiweißstoffwechsel besonders wichtig. Für den Kalkstoffwechsel dürfte wieder die Funktion der Epithelkörperchen von besonderer Bedeutung sein, denn bei der Tetanie scheint die Assimilation von Kalk im Nervensystem gestört zu sein; doch dürften auch andere Blutdrüsen an der Regulation des Kalkstoffwechsels teilnehmen. So scheint die Funktion der Thymusdrüse für die Kalkassimilation der jugendlichen Knochen von Bedeutung zu sein. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz oder von Extrakten aus dem Hypophysenhinterlappen steigert hauptsächlich die Ausfuhr von Kalk, Adrenalin die von Kalium und Natrium, während die Kalkausfuhr eingeschränkt wird. Die Bedeutung dieser Experimente für die Klinik ist noch nicht durchsichtig.

Der Einfluß der Blutdrüsen auf den Purinstoffwechsel ist noch wenig erforscht. Die Beobachtung, daß bei der Akromegalie der endogene Faktor der Harnsäureausscheidung erhöht sein, bei der hypophysären Dystrophie auffallend tief liegen kann und daß auch der exogene Faktor entgegengesetzt gerichtete Veränderungen zeigen kann, ferner daß auch bei den Schilddrüsenerkrankungen Alterationen des Purinstoffwechsels vorkommen, wofür ich im II. Kapitel einige Belege bringen werde, macht einen regulatorischen Einfluß der Blutdrüsen auf den Purinstoffwechsel wahrscheinlich. Ob das Gichtproblem von dieser Seite eine neue Beleuchtung erfahren wird, muß ich vorderhand dahingestellt sein lassen.

Einen tiefen Einblick in die Regulation des Stoffwechsels hat besonders das Studium des respiratorischen Gaswechsels bei den Blutdrüsener-

[1]) Auch qualitative Veränderungen des Eiweißstoffwechsels wurden bei Blutdrüsenerkrankungen beobachtet, so fanden sich z. B. bei der Tetanie die Ammoniak-, Aminosäuren- und Polypeptidfraktion erhöht.

krankungen gegeben. Auch hier will ich mich auf einzelne wichtige Tatsachen beschränken. Bei der Basedowschen Krankheit ist der Grundumsatz gesteigert. Beim thyreopriven oder spontanen Myxödem ist Grundumsatz und Kalorienbedarf herabgesetzt. Bei der Akromegalie scheint eine deutliche Erhöhung des Grundumsatzes nur dann vorhanden zu sein, wenn gleichzeitig Basedowsche Symptome da sind. Bei der hypophysären Dystrophie ist der Grundumsatz anscheinend nur in besonders schweren Fällen herabgesetzt. Bei Ausfall der Keimdrüsen ist die Herabsetzung des Grundumsatzes noch strittig und wenn überhaupt vorhanden nur gering. Untersuchungen des Gaswechsels bei der prämaturen Entwicklung infolge Nebennierenrinden-, Keimdrüsen- und Epiphysentumoren stehen noch aus. Beim schweren Diabetes mellitus ist, wie im XIII. Kapitel ausführlich besprochen werden soll, die Kalorienproduktion in Ruhenüchternversuchen nicht wesentlich erhöht, der Kalorien- und Sauerstoffbedarf entsprechend dem Verlust von Zucker und Ketonkörpern gesteigert. Ein sehr deutlicher Einfluß auf den Grundumsatz kommt also nach den bisherigen Untersuchungen nur der Schilddrüse zu. Es scheint mir aber für eine richtige Beurteilung des Einflusses, den die Blutdrüsen auf die Stoffwechselvorgänge und die Ernährungsverhältnisse ausüben, ebenso wichtig, neben den endogenen auch die exogenen Faktoren zu berücksichtigen. Unter Grundumsatz verstehen wir bekanntlich die Größe der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffbedarfs resp. der Wärmeproduktion bei Ausschaltung der Verdauungs- und Muskelarbeit. Berechnen wir den Grundumsatz auf das Kilogramm Körpergewicht, so finden sich bei erwachsenen kleinen und mageren Individuen höhere Werte als bei großen und fetten. Bei jugendlichen Individuen ist der Grundumsatz verhältnismäßig größer als bei erwachsenen. Bei demselben Individuum zeigt er für gewöhnlich nur sehr geringe Schwankungen. Der Grundumsatz ist ein Maß für die Arbeit, die im ruhenden nüchternen Organismus vom Herzen, von den Drüsen, vom Nervensystem etc. geleistet wird einschließlich jener, die zur Beibehaltung eines gewissen nicht völlig ausschaltbaren Muskeltonus erforderlich ist. Daß die Schilddrüse den Grundumsatz mächtig beeinflußt, ist verständlich, wenn wir bedenken, daß bei der Basedowschen Krankheit die vegetativen Organe in einem Zustand hochgradiger Erregung, beim Myxödem die vegetativen Funktionen hochgradig herabgesetzt sind. Eine gewisse Beeinflussung des Grundumsatzes ist auch von seiten der anderen Blutdrüsen zu erwarten, da auch sie das vegetative Nervensystem in seinem Erregungszustand in mannigfacher Weise beeinflussen, wenn auch dieser Einfluß keine so deutlichen Ausschläge hervorbringt. Nun werden aber auch die exogenen Faktoren des Umsatzes durch die Blutdrüsen in mehr oder weniger starker Weise beeinflußt. Ich erinnere z. B. an die Unruhe, geistige Erregtheit der Basedowkranken oder an die Apathie und Teilnahmslosigkeit der Myxödemkranken. Bei der Tetanie finden wir neben Steigerung der vegetativen Funktionen sogar eine außerordentliche Beeinflussung des exogenen Faktors durch die fibrillären Zuckungen und durch die Krämpfe. Auch bei den Keimdrüsen kommt ein exogener Faktor stark in Betracht, so fehlt z. B. den Eunuchoiden der Bewegungsdrang und die Lebhaftigkeit des normalen Mannes. Alles dieses sind Faktoren, die für die Regulierung des Gesamtumsatzes und für den Ernährungszustand von großer Wichtigkeit sind.

Noch bedeutungsvoller erscheint mir folgender Umstand. Daß ein normaler erwachsener Mensch sich Jahre hindurch auf gleichem Körpergewicht erhält, beruht auf dem richtigen Verhältnis zwischen Assimilation und Dissimilation, das durch verschiedenerlei Faktoren wie Appetit, Bewegungsdrang etc. gewährleistet wird. Auf diese Prozesse haben die Blutdrüsen bedeutenden Einfluß. Wir können, wie wir später sehen werden, mit einer gewissen Wahrscheinlich-

keit die Hormone in anabolische und katabolische (retardierende und akzelatorische oder assimilatorische und dissimilatorische) einteilen. Ein wichtiges anabolisches Hormon ist z. B. das Pankreashormon, da es für die Kohlehydratassimilation und wie ich annehmen möchte, auch für die Fettassimilation höchst bedeutungsvoll ist. Damit wäre aber auch ein Einfluß des Blutdrüsensystems auf die Regulation des Gesamtumsatzes (nicht der Kalorienproduktion allein) verständlich. Eine Mästung d. h. bedeutende Steigerung der assimilatorischen Prozesse wäre nur möglich, wenn die Fähigkeit dazu d. h. eine gewisse Funktionsbreite der betreffenden Blutdrüsen vorhanden ist, sonst wird sich der Organismus gegen die erhöhte Nahrungszufuhr wehren. Von dieser Seite scheint sich mir ein Weg zu zeigen, um zu einer Erklärung der so häufig mit gewissen Blutdrüsenerkrankungen einhergehenden Fettsucht zu gelangen. Die Berücksichtigung des Grundumsatzes allein dürfte hier nicht zum Ziele führen; denn es ist wohl denkbar, daß der feine Regulationsmechanismus zwischen Assimilation und Dissimilation gestört ist, ohne daß dabei die Tätigkeit der vegetativen Organe so sehr alteriert wird, daß dies im Grundumsatz zum Ausdruck käme. Selbst bei Krankheiten, bei denen die Herabsetzung des Grundumsatzes ganz klar zutage tritt, wie z. B. beim Myxödem, muß noch eine Störung im Verhältnis der Assimilation zur Dissimilation hinzukommen, wenn sich Fettsucht entwickeln soll, da sonst einfach mit dem verminderten Bedarf die Nahrungsaufnahme absinken würde.

Ebenso muß bei jenen Blutdrüsenerkrankungen, die erfahrungsgemäß meist mit Abmagerung einhergehen, eine derartige Störung dieses Regulationsmechanismus aber in entgegengesetzter Richtung vorhanden sein. Die Steigerung des Grundumsatzes bei der Basedowschen Krankheit könnte sonst durch entsprechende Mehraufnahme von Nahrung ausgeglichen werden. Hier sind die Verhältnisse allerdings dadurch viel komplizierter, daß durch begleitendes Erbrechen oder durch Diarrhöen die Aufnahme von viel Nahrung erschwert wird. Für alle Fälle scheint mir diese Erklärung aber nicht auszureichen. Man kann überdies gerade bei der Basedowschen Krankheit in manchen Fällen ein parodoxes Verhalten sehen; nach anfänglicher Abmagerung kann sich trotz Fortbestehens Basedowscher Symptome unaufhaltsam eine Fettsucht entwickeln; man hat hierin den Beweis für die Dysfunktion der Schilddrüse sehen wollen; doch scheint mir die Vorstellung wohl möglich, daß in solchen Fällen trotz Weiterbestehens einer gesteigerten Dissimilation die assimilatorischen Prozesse vielleicht durch eine sich allmählich entwickelnde Überfunktion des Pankreas die Oberhand gewinnen. Andererseits kann Abmagerung durch primäre Störung der Assimilation eintreten, wie dies beim schweren Diabetes mellitus der Fall ist; hier ist der Bruttoumsatz gesteigert, die Kalorienproduktion aber nicht erhöht.

Endlich muß dem Blutdrüsensystem auch ein Einfluß auf die Wärmeregulation des tierischen Organismus zugeschrieben werden. Am häufigsten und am stärksten ausgeprägt sind Störungen der Wärmeregulation bei den Schilddrüsenerkrankungen. Beim Myxödem sinkt die Körperwärme oft tief unter die Norm, bei der Basedowschen Krankheit ist Hyperthermie nicht selten. Bei jenen liegen die vegetativen Funktionen darnieder, bei dieser sind sie gesteigert; die verminderte oder vermehrte Wärmeproduktion allein kann aber die Ursache nicht sein. Es müssen wohl noch andersartige Störungen hauptsächlich in der Einstellung der Hautgefäße resp. im vegetativen Nervensystem hinzukommen, auf die ich wegen ihrer Kompliziertheit hier nicht näher eingehen will. Aus dem letztberührten Grunde ist wohl auch dem chromaffinen Gewebe eine wichtige Rolle bei der Wärmeregulation zuzumessen, da Adrenalin, wie experimentell leicht gezeigt werden kann, durch Kontraktion der Hautgefäße und Be-

hinderung der Transpiration vorübergehend zu bedeutender Hyperthermie ev. mit Schüttelfrost führen kann. Auch die Hypophyse scheint wohl durch Beeinflussung des vegetativen Nervensystems in die Temperaturregulierung einzugreifen; darauf deutet die Tatsache hin, daß bei der hypophysären Dystrophie die Temperatur fast regelmäßig auf ein abnorm niedriges Niveau eingestellt ist. Ich begnüge mich mit diesen wenigen Beispielen; die innige Beziehung der Blutdrüsen zum vegetativen Nervensystem, auf die ich später zu sprechen komme, bietet ohnehin genügend Anhaltspunkte dafür. Das gleiche gilt auch für die Beeinflussung des Wasserhaushaltes: Wasserretention beim Myxödem, Entwässerung desselben durch Thyreoidin, Polyurie bei der „hypertonischen Diathese", Diabetes insipidus bei Hypophysenerkrankungen, Diabetes decipiens oder hochgradige Polyurie bei der Zuckerharnruhr, lauter Fragen, die noch wenig durchgearbeitet sind, deren Studium aber viel Erfolg verspricht.

Entwicklungsgeschichte des Blutdrüsensystems.

Bevor ich versuche, die Blutdrüse nach ihren Funktionen zu gruppieren, möchte ich erst einige Worte über die Entwicklungsgeschichte des Blutdrüsensystems voraussehicken. Leider ist dieser wichtige Gegenstand von den Embryologen bisher sehr stiefmütterlich behandelt worden. Als sichergestellt kann man betrachten, daß sich alle 3 Keimblätter am Aufbau des Blutdrüsensystems beteiligen. Nach den Angaben, die ich in der Literatur gefunden habe, scheint mir folgende Gruppierung möglich:

Das chromaffine Gewebe ist neuroektodermalen Ursprungs.

Der Hypophysenhinterlappen ist ebenfalls neuroektodermalen Ursprungs. Die Pars intermedia ist ebenfalls ektodermalen Ursprungs. Es frägt sich nur, ob sie sich vom Vorder- oder Hinterlappen herleitet. In letzterem Falle wäre sie ebenfalls neuroektodermalen Ursprungs.

Der Hypophysenvorderlappen entwickelt sich aus einer Ausstülpung der dorsalen Wand der ektodermalen primären Mundbucht, dort, wo sie in die entodermale Kopfdarmhöhle übergeht.

Der Schilddrüsenmittellappen entwickelt sich aus der ventralen Wand der entodermalen Kopfdarmhöhle, die Seitenlappen wahrscheinlich zum Teil aus der ventralen Wand der IV. Schlundtasche. Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse sind phylogenetisch ältere Bildungen und waren früher Drüsen mit äußerer Sekretion, die ihr Sekret in den Darm ergossen.

Die Epithelkörperchen sind entodermalen Ursprungs und entwickeln sich von der dorsalen Wand der III. und IV. Schlundtaschen.

Die Thymusdrüse ist ebenfalls entodermalen Ursprungs und entwickelt sich von der ventralen Wand der III. Schlundtasche.

Der Pankreasinselapparat entwickelt sich durch Ausstülpung aus den Pankreasausführungsgängen und ist nach Weichselbaum entodermalen Ursprungs.

Die Nebennierenrinde geht vom Cölomepithel aus und ist mesodermalen Ursprungs.

Die Keimdrüsen entwickeln sich von einer benachbarten Stelle des Cölomepithels und sind daher ebenfalls mesodermalen Ursprungs, dies wird allgemein von der interstitiellen Drüse angenommen, während die Generationsdrüse nach der Ansicht mancher Autoren direkt aus den Urzellen sich entwickelt. Nebennierenrindenzellen und die Zellen der interstitiellen Drüse zeigen eine gewisse morphologische Ähnlichkeit.

Die Epiphyse endlich entsteht durch eine Ausstülpung der Decke des dritten

Ventrikels; sie ist also zum Teil neuroektodermalen Ursprungs, in klinischer Beziehung zeigt sie mit der interstitiellen Drüse und der Nebennierenrinde eine gewisse Verwandtschaft, so daß man vermuten könnte, daß sie auch zum Teil mesenchymalen Ursprungs ist.

Es läßt sich also nach dem Ursprung aus den Keimblättern eine Gruppierung der Blutdrüsen in solche neuroektodermalen Ursprungs (chromaffines Gewebe, Hypophysenhinterlappen) resp. ektodermalen Ursprungs (Hypophysenvorderlappen), in solche endodermalen Ursprungs a) aus dem Kopfdarm, (Schilddrüse), b) aus den Kiemenderivaten (Epithelkörperchen, Thymusdrüse) und endlich in solche mesodermalen Ursprungs (Nebennierenrinde, interstitielle Drüse, Pankreasinselapparat) vornehmen. Die Generationsdrüse scheint durch ihre Entwicklung aus den Urzellen eine Sonderstellung einzunehmen. Wenn auch diese Gruppierung noch unvollständig ist, so scheinen sich mir daraus doch bedeutungsvolle Momente zu ergeben. So ist es auffallend, daß Hypophysenhinterlappen (und Pars intermedia?) und chromaffines Gewebe, deren wirksame Stoffe, das Adrenalin resp. das Pituitrinum infundibulare, eine gewisse Ähnlichkeit in ihrer Wirkung zeigen, beide neuroektodermalen Ursprungs sind, ferner daß Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse, auf deren Verwandtschaft in physiologischer und pathologischer Beziehung schon mehrfach hingewiesen wurde, phylogenetisch eine gewisse Verwandtschaft zeigen, da sie beide früher Drüsen mit äußerer Sekretion waren. Endlich daß die interstitielle Drüse und die Nebennierenrinde, die beide für die Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere von großer Wichtigkeit sind und zur prämaturen Entwicklung in unmittelbarer Beziehung stehen, beide aus dem Cölomepithel hervorgehen. Von diesem Gesichtspunkt aus wäre es interessant zu untersuchen, ob bei Eunuchoiden nicht auch die Nebennierenrinde hypoplastisch ist. Ich bin mir bewußt, daß dieser Gruppierung der Blutdrüsen viel Spekulatives anhaftet, doch scheint mir das Studium in dieser Richtung aussichtsreich.

Gruppierung der Blutdrüsen.

Versuchen wir nun eine Gruppierung der Blutdrüsen nach ihren physiologischen Wirkungen! Ich habe vor 4 Jahren zuerst eine solche Gruppierung versucht, indem ich akzeleratorische und retardative Hormone unterschied. Diese Unterscheidung gründete sich auf die Beobachtungen über die in vieler Beziehung entgegengesetzt gerichtete Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge durch die Hormone resp. Blutdrüsenextrakte. Biedl hat später die Ausdrücke dissimilatorisch und assimilatorisch dafür gebraucht. Man könnte auch katabolisch und anabolisch sagen. Diese Einteilung ist für die Gesamtheit aller Blutdrüsen noch nicht durchführbar, doch scheint sie für einige wohl berechtigt zu sein. Ich führe folgende Beispiele an.

Das Schilddrüsenhormon können wir mit vollem Recht als akzeleratorisch oder dissimilatorisch resp. katabolisch bezeichnen. Soweit wir seine Wirkungen kennen, sind sie stoffwechselbeschleunigend und erregbarkeitssteigernd. Daß beim Ausfall der Schilddrüse in der Jugend Wachstum und Assimilation zurückbleiben, scheint mir nicht gegen diese Annahme zu sprechen, denn das Rückbleiben im Wachstum ist nur als die Folge einer schweren Hemmung aller Stoffwechselvorgänge zu betrachten.

Auch das Hormon des chromaffinen Gewebes ist von ausgesprochen akzeleratorischer oder katabolischer Wirkung. Es steigert die Erregbarkeit der sympathischen Nerven, baut Glykogen ab, erhöht den respiratorischen Stoffwechsel etc. (die stärkere Glykogenbildung im Verlauf einer chronischen Adrenalini-

sierung möchte ich nur als sekundär durch kompensatorisch gesteigerte Tätigkeit des Pankreasinselapparates ansehen).

Auch der Hypophysenhinterlappen gehört wohl zu dieser Gruppe von Blutdrüsen, wenigstens muß man die Wirkungen des Pituitrinum infundibulare als ausgesprochen katabolisch oder dissimilatorisch betrachten.

Dieser Gruppe können wir die Gruppe der Drüsen mit ratardativen oder anabolischen oder assimilatorischen Hormonen gegenüberstellen. Zu ihr gehören der Pankreasinselapparat, der den Glykogenaufbau und wohl auch die Fettassimilation kontrolliert, und die Erregbarkeit sympathischer Nerven hemmt (Löwi), ferner die Epithelkörperchen, die wahrscheinlich die Assimilation des Kalks in den Ganglienzellen fördern und damit die Erregbarkeit derselben herabsetzen. Beide wirken assimilatorisch und erregbarkeitshemmend, jede aber in spezifischer Weise; bei den Ausfallserkrankungen beider Blutdrüsen kommt es ferner bisweilen zur Kataraktbildung.

Wahrscheinlich gehört dieser Gruppe noch der Hypophysenvorderlappen an, da Extrakte aus demselben den Grundumsatz herabsetzen und bei Funktionssteigerung desselben bekanntlich eine abnorme Wachstumsenergie in Knochen und Weichteilen auftritt. Ferner möchte ich auch die interstitielle Drüse hierher rechnen, da sie die Verknöcherung der Epiphysenfugen, das Wachstum des Kehlkopfes etc. beeinflußt [1]).

Hingegen möchte ich vermuten, daß die Generationsdrüse der katabolischen Gruppe angehört, da die nach Ausfall der interstitiellen Drüse auftretenden Wachstumshemmungen bekanntlich ausbleiben, wenn z. B. durch Röntgenbestrahlung nur die Generationsdrüse geschädigt wird; ferner werden wir im Kapitel Keimdrüsen sehen, daß in der prämenstruellen Periode beim Weibe mit der Reifung des Follikels alle Lebensvorgänge gesteigert sind, ferner ist es wahrscheinlich, daß auch beim Mann vom Generationsapparat tonisierende, erregbarkeitssteigernde Einflüsse ausgehen.

Thymusdrüse und Epiphyse gehören vielleicht hingegen wieder der anabolischen Gruppe an.

Wenn diese Einteilung, die ich vorderhand noch als mehr spekulativ betrachtet wissen möchte, sich durch die weiteren Forschungen bestätigen sollte,

Akzeleratorische Gruppe (katabolisch-dissimilatorisch)		Retardive Gruppe (anabolisch-assimilatorische)	
Keimblatt	Blutdrüse	Blutdrüse	Keimblatt
Kopfdarm	Schilddrüse	Epithelkörperchen	Kiementasche
Neuroektodermal	Hypophysenhinterlappen	Hypophysenvorderlappen	Ektodermal
,,	Chromaff. Gewebe	Nebennierenrinde	Mesodermal
Urzelle	Generationsdrüse	Interstitielle Drüse	,,

[1]) Novak hat gerade die Keimdrüsen als Beispiel herangezogen, um darauf hinzuweisen, daß die Unterscheidung in akzeleratorische und retardative Gruppen heute noch nicht durchführbar ist. Novak sagt: wenn wir nach der Entfernung der Keimdrüsen ein erhöhtes Wachstum einsetzen, eine Hemmung der Bartbildung, eine Wachstumshemmung des Kehlkopfes finden, ist dann die Drüse wachstumshemmend oder fördernd?

Wenn man aber das gesteigerte Wachstum nur als eine Folge des verzögerten Epiphysenschlusses ansieht, so sind alle anderen Wirkungen des Ausfalls der interstitiellen Drüse in der Jugend entschieden wachstumshemmend.

so würden sie allerdings zu einem mir bedeutsam erscheinenden Resultat führen. Die Blutdrüsen sind bekanntlich größtenteils paarweise im Organismus angeordnet. Es würde sich dann zeigen, daß die Paarlinge regelmäßig verschiedenen Gruppen angehören. Das vorstehende Schema (S. 19) veranschaulicht dies.

Beziehung zwischen Blutdrüsensystem und Nervensystem.

Ich komme nun endlich auf die Beziehungen zwischen Blutdrüsensystem und Nervensytem zu sprechen. Gerade in dieser Richtung hat die neueste Zeit eine Fülle von Beobachtungen und Ideen gebracht, die aber noch vielfach unklar und widersprechend sind, so daß eine gedrängte Darstellung dieses Gegenstandes kaum ohne stark subjektive Färbung möglich ist.

Auf die mannigfachen gegenseitigen Beeinflussungen, die schon durch die räumlichen Beziehungen zwischen manchen Blutdrüsen und dem Nervensystem (z. B. Druckwirkungen von Hypophysen- oder Epiphysentumoren auf das Mittelhirn und umgekehrt von Hirntumoren auf diese Organe) gegeben sind, möchte ich hier nicht näher eingehen.

A. Einfluß des Blutdrüsensystems auf das Nervensystem.

Sehr bedeutungsvoll ist der Einfluß des Blutdrüsensystems auf die psychischen und geistigen Funktionen. Im Zusammenhang ist dieser Gegenstand in jüngster Zeit mehrfach dargestellt worden, so von Laignel-Lavastine, von Bauer, Marburg, Münzer und anderen, in jüngster Zeit hat besonders v. Frankl-Hochwart eine bedeutende Studie darüber veröffentlicht.

Ich verweise auf die Veränderung im Charakter, der fast regelmäßig mit der Entwicklung der Basedowschen Krankheit einhergeht, auf die psychische Erregbarkeit, die Neigung zu Jähzorn, die maniakalisch-euphorische Stimmung dieser Kranken, hingegen auf die Apathie und Interesselosigkeit der Myxödemkranken, auf die eigentümliche ruhige Gemütsstimmung bei der hypophysären Dystrophie, auf das Gefühl geistiger Kraftlosigkeit bei den Addisonkranken, auf die depressive Stimmung der Tetaniker und endlich auf den tiefgreifenden Einfluß, den die Reifung der Keimdrüsen in der Pubertätszeit oder der Ausfall der Keimdrüsenfunktion bei den Kastraten auf die Psyche nimmt.

Die Beziehungen des Blutdrüsensystems zum vegetativen Nervensystem sind nicht nur, wie wir später sehen werden, für die Pathogenese mancher Blutdrüsenerkrankungen von großer Bedeutung; die Kenntnis derselben besitzt auch durch den Umstand, daß dadurch bei manchen Blutdrüsenerkrankungen die Auflösung der einzelnen Symptomenkomplexe in vieler Beziehung vereinfacht wird, praktisches Interesse. Diese Beziehungen sind zweifacher Art.

1. Die Blutdrüsen sind selbst vegetative Organe. Sie werden von vegetativen Nerven versorgt und besitzen daher zentrale Projektionsfelder. Es ist anzunehmen, daß die Funktion der Blutdrüsen großenteils vom Nervensystem aus reguliert wird.

2. Das Blutdrüsensystem beeinflußt durch die von ihm an die Zirkulation abgegebenen Hormone die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Mit Sicherheit ist dies wenigstens vom Adrenalin nachgewiesen, mit Wahrscheinlichkeit auch von anderen Blutdrüsenhormonen anzunehmen. Auf diesen Punkt will ich zuerst eingehen. Vorher seien einige Bemerkungen über die Anatomie und Physiologie des vegetativen Nervensystems vorausgeschickt.

Bekanntlich versorgt das vegetative Nervensystem hauptsächlich die glattmuskulären Organe. Es ist in seiner Funktion vom zentralen Nervensystem teilweise im hohen Grade unabhängig. Während nun die somatischen oder

animalischen Nerven vom Zentralnervensystem ununterbrochen zu ihren Erfolgsorganen ziehen, erfahren die vegetativen Nerven immer eine Unterbrechung in den vegetativen Ganglien. Man unterscheidet daher präganglionäre und postganglionäre vegetative Neurone. Nach dem anatomischen Verhalten teilt Langley das vegetative Nervensystem in 2 Gruppen, in die kranial-sakrale Gruppe und in die sympathische Gruppe. Langley bezeichnet das ganze vegetative Nervensystem als autonom und die Gruppe der kranial-sakral-autonomen Nerven als parasympathisch, die andere Gruppe als sympathisch. Die Wiener Autoren, die sich viel mit dieser Frage beschäftigten, bezeichnen die kranialsakralautonomen Nerven schlechtweg als autonom und unterscheiden also zwischen autonomen und sympathischen Nerven. Diese Bezeichnung hat sich in der deutschen Literatur größtenteils eingebürgert. Die Unterscheidung in diese beiden Gruppen beruht auf einem weitgehenden Unterschied nicht nur in ihrem anatomischen sondern auch im physiologischen Verhalten. Die Wirkung der beiden Gruppen auf die Erfolgsorgane ist größtenteils eine antagonistische. Während z. B. der sympathische Nervus accelerans die Herzaktion beschleunigt, wird diese durch den autonomen Nervus vagus verlangsamt. Während die sympathischen Nervi splanchnici die Peristaltik des Darmes hemmen, wird diese durch Reizung des autonomen Vagus gefördert. Das folgende Schema, das der experimentellen Pharmakologie von H. H. Meyer und R. Gottlieb entnommen ist, bringt die Verhältnisse in übersichtlicher Weise zum Ausdruck. (S. 22.)

Die beiden Gruppen unterscheiden sich auch in bemerkenswerter Weise in ihrem Verhalten gegenüber gewissen pharmakologischen Mitteln. Man hat darauf eine pharmakologische Funktionsprüfung gegründet, die über den Erregungszustand der vegetativen Nerven Aufschluß geben soll. Da sie auch bei den Blutdrüsenerkrankungen Anwendung gefunden hat, so will ich hier kurz die wichtigsten Tatsachen anführen.

Nikotin zeigt eine spezifische Affinität zu allen vegetativen Nerven, aber nur zu den präganglionären Fasern, indem es die Leitung in denselben unterbricht.

Adrenalin wirkt erregend auf die Myoneuraljunktion der sympathischen Nerven in allen ihren Erfolgsorganen und zwar fördernd oder hemmend, je nachdem die Tätigkeit der Erfolgsorgane durch elektrische Reizung des betreffenden sympathischen Nerven gefördert oder gehemmt wird. Nur die Schweißdrüsen werden bei nicht allzugroßen Dosen durch Adrenalin nicht beeinflußt. Das Ergotoxin zeigt hingegen eine spezifische Affinität nur zu den fördernden sympathischen Fasern, während die hemmenden Fasern unbeeinflußt bleiben.

Pilokarpin, Muskarin, Physostigmin und Cholin wirken hingegen erregend auf alle autonomen Nerven, nur die sympathisch innervierten Schweißdrüsen werden durch diese Substanzen energisch angeregt. Pikrotoxin wirkt in ähnlicher Weise, doch mit zentralem Angriffspunkt. Hingegen wirkt Atropin lähmend auf die autonomen Nerven und hemmt auch die Tätigkeit der sympathisch innervierten Schweißdrüsen.

Die Tatsache, daß sich unter den angeführten Substanzen ein echtes Hormon, das Adrenalin, findet, läßt schon erwarten, daß diese Forschungsrichtung für die Lehre von der inneren Sekretion bedeutungsvoll ist. Dazu kommt noch, daß auch einzelne chemisch noch nicht definierte Blutdrüsenextrakte spezifische Affinitäten zum vegetativen Nervensystem zeigen.

Wir wollen nun die Wirkung dieser Hormone resp. Blutdrüsenextrakte in dieser Beziehung näher betrachten.

Von dem Adrenalin, dem inneren Sekret des chromaffinen Gewebes, wurde bereits erwähnt, daß es für die Erregbarkeit der Myoneuraljunktion in den

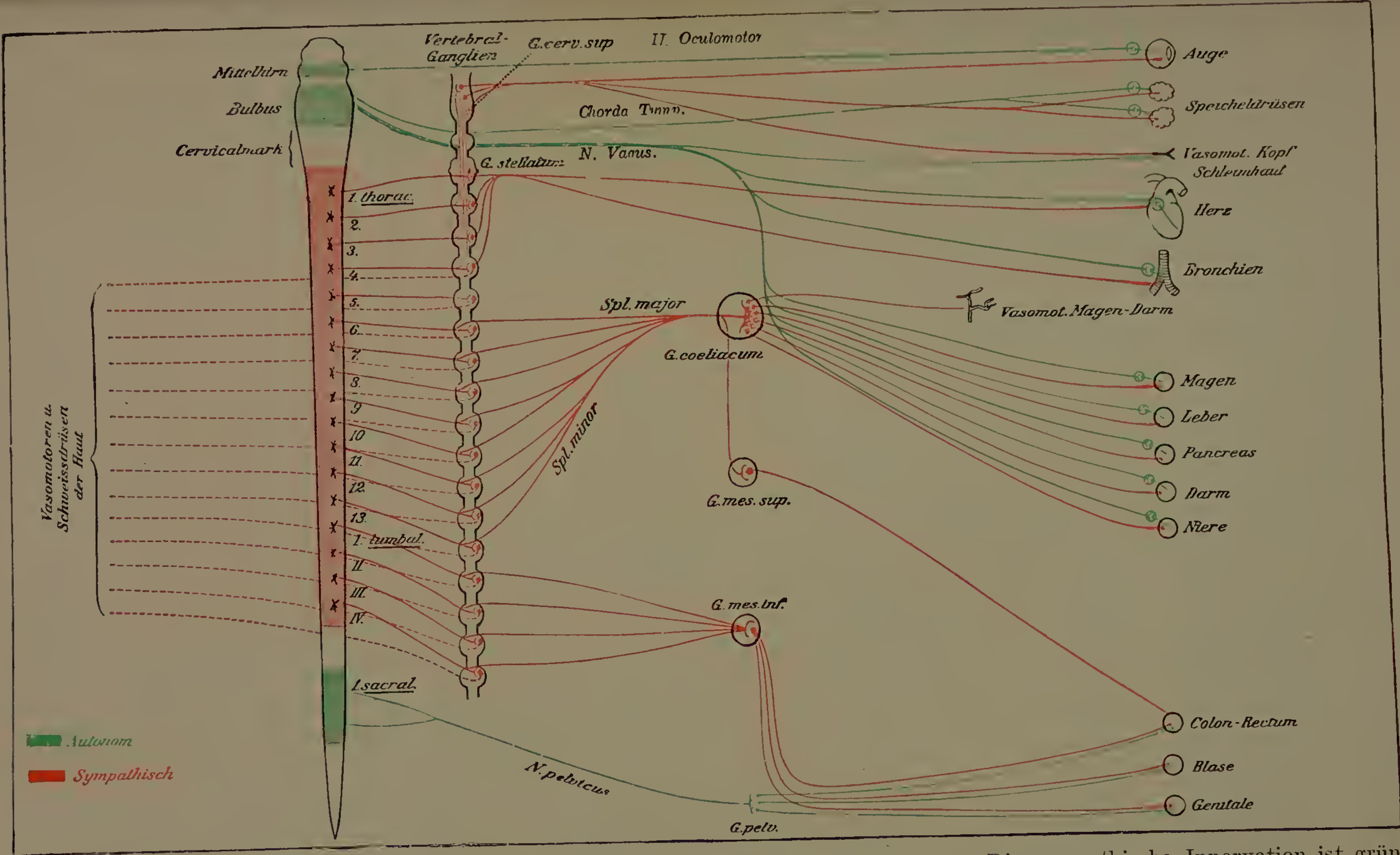


Abb. 2. Schema des vegetativen Nervensystems (nach H. H. Meyer u. R. Gottlieb.) Die sympathische Innervation ist grün, die autonome rot ausgezeichnet.

Berichtigung zu Abb. 2.

Es muß in der Unterschrift heißen: „Die autonome Innervation ist grün, die sympathische rot ausgezeichnet.“

sympathisch innervierten Organen von größter Bedeutung ist. Da das chromaffine Gewebe in genetischer Beziehung zum sympathischen System gehört, so hat dieses einen eigenen Regulator seiner Erregbarkeit in sich (Baylıß und Starling). Für die physiologische Bedeutung des chromaffinen Gewebes muß ferner noch berücksichtigt werden, daß durch die perennierende Funktion desselben auch eine gewisse Blutverteilung aufrecht erhalten wird. Die sympathische Innervation der einzelnen Gefäßbezirke ist eine verschieden reichliche. So z. B. sind die Muskel- und Hautgefäße oder die Darmgefäße sehr reichlich innerviert, während die Lungengefäße, die Koronargefäße und Hirngefäße nur eine schwache sympathische Innervation besitzen. Priestley und ich haben darauf hingewiesen, daß das den reichlich innervierten Organen entströmende venöse Blut adrenalinfrei oder wesentlich adrenalinärmer sein muß als das ihnen zuströmende arterielle Blut. Der Leber wird nur durch die Leberarterien adrenalinreiches Blut zugeführt, während die viel größere Menge des ihr durch die Pfortader zuströmenden Blutes adrenalinfrei oder wenigstens sehr adrenalinarm ist, da dieses Blut schon das Kapillarsystem des Darmes passiert hat. Dadurch kommt es in einem nüchternen ruhenden Organismus zu einer bestimmten Blutverteilung, die als sehr zweckmäßig bezeichnet werden kann. Die ruhenden Organe, (Muskel, Haut, Darm etc.), die reichlich sympathisch innerviert sind, erhalten so verhältnismäßig wenig Blut, während jene Organe, deren ungestörte Tätigkeit zur Erhaltung des Lebens notwendig ist, (Herz, Zentralnervensystem, Lungen, Leber etc.), verhältnismäßig blutreich bleiben. Ersteren wird erst dann, wenn sie funktionell stärker in Anspruch genommen, gleichzeitig mit der steigenden Herztätigkeit durch die regulatorische Tätigkeit des sympathischen Systems reichlicher Blut zugeführt.

Das chromaffine Gewebe dürfte aber auch bei der Regulation des Plasmagehaltes des Blutes eine wichtige Rolle spielen. Nach Injektion größerer Mengen von Adrenalin sahen Bertelli, Schweeger und ich die Zahl der roten Blutkörperchen im strömenden Blut bedeutend ansteigen. Da diese Hyperglobulie die Gefäßkonstriktion lange Zeit überdauert, so dürfte die Ursache derselben nicht nur in der Auspressung von Plasma sondern auch in einer Veränderung der Permeabilität der Gefäßendothelien gelegen sein, durch die das Rückströmen von Plasma längere Zeit verhindert wird. Es ist nun bekannt, daß bei Individuen, die verhältnismäßig rasch in eine sauerstoffarme Atmosphäre gebracht werden (Hochgebirge, Ballonfahrten etc.) die Zahl der roten Blutkörperchen sehr rasch zunimmt. Durch diese Hyperglobulie wird eine größere Atmungsfläche geschaffen und dadurch dem geringeren Partialdruck des Sauerstoffs begegnet. Man nimmt heute allgemein an, daß sie wenigstens bei raschen Übergängen nicht die Folge einer vermehrten Produktion von Erythrocyten allein sein kann. Der Gedanke liegt vielmehr nahe, daß sie hauptsächlich durch einen regulatorischen Austritt von Plasma ins Gewebe zustande kommt und daß an dieser Regulation das chromaffine Gewebe beteiligt ist.

Endlich haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß Injektion von Adrenalin neutrophile Hyperleukocytose erzeugt und die eosinophilen Zellen im strömenden Blut zum Verschwinden bringt. Ob dies direkt durch Erregung der sympathischen Nerven oder indirekt durch Änderung der Blutverteilung zustande kommt, ist schwer zu entscheiden. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß die Kurven der weißen und roten Blutkörperchen durchaus nicht parallel laufen; ferner konnten wir zeigen, daß Mittel, die besondere Affinität zu den autonomen Nerven haben, wie Pilokarpin, Cholin, stets in der ersten Phase ihrer Wirkung zu bedeutender relativer und absoluter Vermehrung der mononukleären Zellen, eventuell auch der eosinophilen Zellen und endlich zu einer veränderten Verteilung der neutrophilen Zellen im Gefäßbaum führen, indem sich diese

in den sympathisch weniger reichlich innervierten Organen wie in den Lungen in der Leber anhäufen, hingegen in Haut und Muskelgefäßen an Zahl zurücktreten. Das chromaffine Gewebe scheint also auf die Tätigkeit des blutbildenden Apparates hauptsächlich durch Anregung des myeloischen Systems einen gewissen regulatorischen Einfluß auszuüben.

Die Wirkungen des Thyreoidins auf das vegetative Nervensystem sind viel mannigfaltiger als die des Adrenalins. Müssen wir doch die meisten von den verschiedenartigen Symptomen des Hyperthyreoidismus auf Tonusänderungen in den vegetativen Erfolgsorganen zurückführen, so z. B. die Tachykardie durch Erregung des sympathischen Nervus accelerans, das höhere Blutdruckgefälle durch Verminderung des Gefäßtonus in Muskeln, Haut und Darmgefäßen, die Unregelmäßigkeiten in der Atmung auf Erhöhung des Vagustonus, die Schweiße auf Erregung der Schweißdrüsennerven etc. etc. Wahrscheinlich wird die Erregbarkeit im ganzen vegetativen Nervensystem gesteigert, doch ist eine elektive Affinität zu bestimmten sympathischen oder autonomen Nerven unverkennbar.

Ganz dasselbe gilt von den Hypophysenextrakten. Das aus dem Hinterlappen gewonnene Pituitrinum infundibulare wirkt blutdrucksteigernd und stark diuretisch, es wirkt ferner pulsverlangsamend durch Vaguserregung, ferner erregbarkeitssteigernd auf den autonomen Nervus pelvicus, ferner erregbarkeitssteigernd auf den Uterus etc.; es finden also auch hier wieder elektive Affinitäten zu gewissen sympathisch oder autonom versorgten vegetativen Organen.

Das Pituitrinum glandulare ändert nach unseren Untersuchungen die Blutverteilung im entgegengesetzten Sinn. Es setzt den Blutdruck herab und verringert das Lebervolumen.

Betrachten wir nun die Veränderungen in der Erregbarkeit resp. im Tonus der vegetativen Organe bei den Blutdrüsenerkrankungen.

Bei der Basedowschen Krankheit findet sich eine Fülle von Symptomen, die auf einem gesteigerten Tonus sowohl autonomer wie sympathischer vegetativer Organe beruht: z. B. die Tachykardie, die Augensymptome, die Schweiße, das gesteigerte Blutdruckgefälle etc. etc. Da sich alle diese Symptome beim künstlichen Thyreoidismus in mehr oder weniger ausgesprochener Weise finden, so ist der Schluß berechtigt, daß sie auch bei der Basedowschen Krankheit durch eine Mehrproduktion von Schilddrüsensekret erzeugt werden. Umgekehrt finden sich beim typischen Myxödem die vegetativen Funktionen verlangsamt, träge; die Erregbarkeit sympathisch und autonom versorgter Erfolgorgane ist herabgesetzt. (Langsamer Puls, Trägheit des Darms, etc. resp. Herabsetzung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins, fehlende oder verringerte Hyperglobulie nach Adrenalininjektion, verringerte Wirkung des Pilokarpins etc.)

Auch die Epithelkörperchen beeinflussen die Erregung resp. Erregbarkeit der vegetativen Nerven. Im akuten Stadium der Tetanie finden sich Hyperglobulie, Krampfzustände des Magens und Darms, der Blase, der Ciliarmuskeln, des Herzens etc. Die verschiedenen Wirkungen sympathikotroper resp. autonomotroper Mittel wie des Adrenalins oder Pilokarpins sind wesentlich verstärkt. Der Umstand, daß sich die Erscheinungen an den vegetativen Organen bei der Tetanie wesentlich von denen bei der Basedowschen Krankheit unterscheiden, weist darauf hin, daß die Affinitäten des Epithelkörperchenhormons und die des Schilddrüsenhormons zu den vegetativen Organen elektiv verschieden sind, auch dürfte der Angriffspunkt im Neuron ein verschiedener sein, da dort mehr die Übererregbarkeit, hier mehr die Übererregung hervortritt.

Bei der Addisonschen Krankheit zeigt sich, wie zu erwarten ist, Herabsetzung der Erregbarkeit und geringer Tonus der sympathisch innervierten

Organe, besonders deutlich tritt die Herabsetzung des Blutdrucks und die verringerte Wirkung des Adrenalins hervor. Hier wird das Bild allerdings oft durch eine Fülle akuter, auf starker Erregung vegetativer Organe beruhender Symptome, deren Genese noch nicht klar ist, kompliziert.

Bei den übrigen Blutdrüsenerkrankungen sind diese Verhältnisse noch wenig durchsichtig. Ich werde in den betreffenden Kapiteln über einschlägige Untersuchungen und Beobachtungen berichten und möchte hier nur kurz auf folgendes hinweisen. Bei der hypophysären Dystrophie und beim Eunuchoidismus scheint die Erregbarkeit mancher vegetativer Nerven für gewöhnlich etwas herabgesetzt zu sein. Wahrscheinlich besteht auch hier eine gewisse Trägheit der vegetativen Funktionen, die aber an die beim Myxödem nicht heranreicht. Der Diabetes insipidus, der sich nicht selten dauernd oder vorübergehend mit Hypophysenerkrankungen vergesellschaftet, scheint auf einer Reizung des Hypophysenhinterlappens resp. auf einer spezifischen Steigerung der Nierenfunktion zu beruhen. Bei der Akromegalie finden sich nicht selten profuse Schweiße, auch wenn sonst keine Erscheinungen von komplizierendem Hyperthyreoidismus bestehen. Beim Diabetes mellitus hat Löwi in manchen Fällen eine gesteigerte Erregbarkeit des sympathisch innervierten Dilatator pupillae nachgewiesen; wir fanden bei einer bestimmten Kategorie von Fällen, die sich vielleicht mit den Löwischen Fällen deckt, auffallend starke glykosurische Wirkung des Adrenalins; bei solchen Fällen, bei denen auch der neurogene Faktor der Glykosurie stark hervortritt, findet sich bisweilen auch Blutdrucksteigerung (hypertonischer Diabetes).

Auch die Generationsdrüse scheint einen wichtigen Einfluß auf den Tonus vegetativer Organe auszuüben. Besonders kommt dies beim weiblichen Geschlecht in der bekannten Wellenbewegung zum Ausdruck. Mit dem Heranreifen des Follikels (resp. des befruchteten Eies in der Schwangerschaft), findet sich eine gesteigerte Vitalität des ganzen Organismus, eine Steigerung der vegetativen Funktionen, die wohl zum Teil indirekt durch erhöhte Tätigkeit des ganzen Blutdrüsensystems zustande kommt. Im Klimakterium, wenn die Generationsdrüse ihre Funktion einstellt, kommt es ferner beim Weibe zu der bekannten Labilität im vegetativen Nervensystem besonders in den Vasomotoren, zu einer Art vasomotorischer Ataxie, die erst mit dem völligen Erlöschen der Ovulation wieder verschwindet. Auch beim Mann kommt es nur sehr viel seltener zu klimakterischen Beschwerden.

Besonders deutlich tritt die Steigerung der vegetativen Funktionen bei der mächtigen Entwicklung der Generationsdrüse in der Pubertätszeit hervor, meist wieder stärker beim Weib als beim Mann, oft in inkoordinierter Weise, die mancherlei Störungen veranlaßt. Bei besonders disponierten weiblichen Individuen führen die Umwälzungen im Organismus in dieser Zeit zu einer Erschöpfung, die mit der Entstehung der Chlorose in Beziehung stehen dürfte.

Bei den anderen Blutdrüsenerkrankungen ist das Verhalten des vegetativen Nervensystems noch wenig geklärt. Bei der prämaturen Entwicklung durch Epiphysen-, Nebennierenrinden- und Keimdrüsentumoren ist diese Pubertätssteigerung der vegetativen Funktionen wahrscheinlich antizipiert. Über den Einfluß der Thymusdrüse auf das vegetative Nervensystem läßt sich wohl noch nichts Sicheres aussagen.

Diese gedrängte Übersicht genügt wohl, um zu zeigen, in welchem Umfang die Tätigkeit der vegetativen Organe und die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems von den Blutdrüsen beeinflußt wird. Diese Forschungsrichtung wurde eben erst erschlossen. Von dem weiteren Ausbau derselben, besonders wenn die physiologische Chemie uns noch weitere Hormone dargestellt haben

wird, ist eine Vertiefung unserer Kenntnisse von der Symptomatologie der Blutdrüsenerkrankungen zu erwarten. Aus den bisherigen Beobachtungen geht aber jedenfalls schon mit genügender Sicherheit hervor, daß die Affinität der Hormone zu den vegetativen Nerven eine elektive ist; nicht einmal das Adrenalin beeinflußt die ganze sympathische Gruppe, denn es läßt die Schweißdrüsen unbeeinflußt. Die anderen Blutdrüsenextrakte, die wir kennen, zeigen immer besondere elektive Affinitäten zu bestimmten Erfolgsorganen, ob sie nun sympathisch oder autonom innerviert sind; noch mehr weist die klinische Beobachtung darauf hin. Es scheint mir daher nicht richtig, aus der pharmakologischen Funktionsprüfung allzuweit gehende Schlüsse zu ziehen. Sicherlich hat sie uns sehr wertvolle Aufschlüsse gegeben und einen tiefen Einblick in die Funktionen der vom vegetativen Nervensystem innervierten Organe gestattet. So ist z. B. die Löwische Reaktion beim pankreaslosen Hund so gut wie konstant, ebenso die Herabsetzung der Erregbarkeit sympathischer Nerven nach der Schilddrüsenexstirpation. Letztere wird nicht nur durch die verminderte glykosurische Wirkung des Adrenalins, sondern auch durch das Ausbleiben einer stärkeren Hyperglobulie bewiesen. Auch für das typische Myxödem dürfte dies regelmäßig zutreffen, wofern nicht komplizierende pathologische Korrelationen z. B. eine gleichzeitig bestehende Tetanie vorhanden sind. Hingegen glaube ich, daß man den komplizierten Verhältnissen nicht gerecht wird, wenn man aus dem Ausfall solcher Funktionsprüfungen einen Schluß auf den Erregungszustand der ganzen sympathischen oder der ganzen autonomen Gruppe zieht. In dieser Beziehung möchte ich den Anschauungen von Eppinger und Heß, soweit sie sich auf die Blutdrüsenerkrankungen beziehen, nicht folgen. Diese stützen sich hauptsächlich auf die Beobachtung, daß bei Individuen, bei denen Adrenalin glykosurisch wirkt, die Pilokarpinwirkung ausbleibt und umgekehrt, daß bei Individuen, die starke Pilokarpinwirkung zeigen, Adrenalin nicht glykosurisch wirkt. Das Ausbleiben einer glykosurischen Wirkung des Adrenalins beweist aber nicht, daß die ganze sympathische Gruppe unterempfindlich ist. Das Adrenalin wirkt blutdrucksteigernd, beschleunigt die Herzaktion, wirkt diuretisch, erzeugt aneosinophile Hyperleukocytose etc. Die glykosurische Wirkung ist nur eine Teilerscheinung des sehr mannigfaltigen Wirkungskomplexes. Außerdem kann Hyperglykämie und bedeutende Steigerung des respiratorischen Quotienten ohne Glykosurie auftreten, wenn die Diurese nicht in Gang kommt, wahrscheinlich bleibt die Glykosurie auch aus, wenn der Zuckerverbrauch gerade sehr groß ist. So sahen wir z. B. im akuten Stadium der Tetanie trotz enormer Gefäßwirkung die Glykosurie ausbleiben. In anderen Fällen kann man starke Glykosurie beobachten, während die Gefäß- und Herzwirkung nahezu ganz ausbleibt. Beim Asthma bronchiale sah ich nach Adrenalininjektion niemals Glykosurie, hingegen verminderte sich die oft bedeutende Hypereosinophilie hochgradig. Auch die anderen wirksamen Blutdrüsenextrakte, wie z. B. das Thyreoidin, zeigen eine derartige Dissoziation ihrer Wirkung.

Die Verhältnisse werden dadurch noch verwickelter, daß einzelne Organe sowohl von fördernden wie hemmenden Fasern derselben Gruppe innerviert werden. Adrenalin erzeugt z. B. in minimalsten Dosen, wie Elliot gezeigt hat, Gefäßdilatation, erst bei höheren Dosen Gefäßkonstriktion. Pituitrinum infundibulare steigert die peristaltische Wellenbewegung des graviden Kaninchenuterus. Dasselbe Extrakt wirkt aber auf den virginalen Kaninchenuterus meist hemmend. Ich kann daher Eppinger und Heß höchstens darin zustimmen, wenn sie bei einer Insuffizienz des chromaffinen Gewebes ein relatives Überwiegen der autonomen Innervation annehmen. Aber selbst bei der Addisonschen Krankheit können (vielleicht durch den Rindenausfall, vielleicht

auch durch andere noch ganz unklare Momente) akute, höchst komplizierte Erregungszustände im vegetativen Nervensystem hinzutreten.

In manchen neueren Arbeiten findet sich die Tendenz, zwischen vagotonischen und sympathikotonischen Zuständen bei den Blutdrüsenkrankheiten zu unterscheiden. So nimmt z. B. Adler nach dem Ausfall der Keimdrüsen einen sympathikotonischen Zustand an, weil er bei einzelnen kastrierten Individuen nach Injektion verhältnismäßig kleiner Dosen von Adrenalin Glykosurie fand, während Pilokarpin meist nicht schweißtreibend wirkte, hingegen faßt dieser Autor die komplizierten Vorgänge im vegetativen Nervensystem bei der Dysmenorrhöe als vagotonisch auf. Ich glaube nicht, daß sich diese Dinge derart schematisieren lassen.

B. Einfluß des Nervensystems auf die Funktion des Blutdrüsensystems.

Ich komme nun zur Besprechung jener Beziehungen zwischen Blutdrüsensystem und Nervensystem, die dadurch charakterisiert sind, daß die Blutdrüsen selbst vegetative, d. h. von vegetativen Nerven versorgte Organe sind, die zentrale Projektionsfelder besitzen. Wir werden zu untersuchen haben, in welchem Maße die Tätigkeit des Blutdrüsensystems vom Nervensystem aus reguliert wird. Unsere Kenntnisse über diese Art der Beziehungen sind noch sehr mangelhaft. Es dürfte die Annahme kaum zu umgehen sein, daß in dieser Beziehung die Blutdrüsen sich sehr verschieden verhalten. Für die Tätigkeit des chromaffinen Gewebes z. B. scheinen die vom Zentralnervensystem ausgehenden Impulse sehr wichtig zu sein, ja vielleicht ist eine geregelte Tätigkeit auch für kurze Zeit nicht möglich, wenn die zentrale Innervation fehlt. Zentren für diese Blutdrüse liegen am Boden des vierten Ventrikels und nach neueren Untersuchungen von Aschner in der Regio subthalamica. Reizung dieser Zentren führt ebenso wie Reizung der von ihnen zum chromaffinen Gewebe führenden nervösen Bahnen zu einer Ausschüttung von Adrenalin. Priestley und ich haben darauf hingewiesen, daß nach Unterbrechung dieser Bahnen durch Durchschneidung des untersten Cervikalmarks der Blutzuckergehalt rasch abnimmt; es scheint also das chromaffine Gewebe seine Tätigkeit einzustellen, wenn seine Verbindung mit den zentralen Projektionsfeldern unterbrochen wird. Die Versuchsanordnung ist allerdings noch sehr grob, da der Eingriff sehr schwer ist. Es scheint mir aber bemerkenswert, daß Anzeichen dafür fehlen, daß nach diesem Eingriffe, der auch den Inselapparat seiner zentralen Innervation beraubt, in der kurzen Zeit, die die Tiere den Eingriff überleben, Störungen in der Tätigkeit des Inselapparates auftreten. Ich möchte damit nicht behaupten, daß die Tätigkeit des Inselapparates nicht ebenfalls vom Zentralnervensystem aus reguliert wird; nur scheint dieser Einfluß viel geringer zu sein; der Inselapparat scheint vielmehr auch nach Unterbrechung der Verbindungsbahnen noch einige Zeit seine Tätigkeit fortsetzen zu können. Es scheint mir sehr zweckmäßig zu sein, daß die Produktion des assimilatorischen Hormons weniger nervösen Einflüssen zugänglich ist; solche Blutdrüsen dürften immer mit einem gewissen Überschuß arbeiten, während die Abgabe des dissimilatorischen Hormones sehr fein abstufbar sein muß, um den sich rasch ändernden Anforderungen gerecht werden zu können; dies ist aber nur möglich, wenn das Zentralnervensystem die Funktion der betreffenden Blutdrüse beherrscht.

Daß die Tätigkeit der Schilddrüse vom Zentralnervensystem abhängig ist, ist schon aus älteren klinischen Beobachtungen erschlossen worden. Wie sollte man sich anders das Zustandekommen eines akuten über Nacht auftretenden Morbus Basedowi mit der sich rasch entwickelnden Schilddrüsenschwellung vorstellen. Neuere Experimente von Asher und Flack machen es

höchst wahrscheinlich, daß die die Schilddrüsentätigkeit regulierenden Nerven in den Nervi recurrentes verlaufen. Diese Untersuchungen lassen es auch möglich erscheinen, daß rasche Schwankungen der Schilddrüsenfunktion durch nervösen Einfluß zustande kommen.

Von den anderen Blutdrüsen ist in dieser Beziehung fast noch nichts bekannt. Nur auf die Keimdrüsen muß ich noch näher eingehen. Die Keimdrüsen scheinen durch eine bedeutende Unabhängigkeit vom Zentralnervensystem eine Sonderstellung einzunehmen. Wenigstens weisen die bisherigen Erfolge der Transplantationsversuche darauf hin. Bei der Schilddrüse gelingt nur die Autotransplantation, d. h. die Verpflanzung der Schilddrüse bei demselben Individuum an eine andere Stelle. Schon die Homoiotransplantation (Übertragung auf ein anderes Individuum derselben Art) versagt. Bisher ist es aber nicht gelungen, auch das Autotransplantat für längere Zeit funktionsfähig zu erhalten, auch dann nicht, wenn durch Gefäßnaht seine Gefäße direkt an die Zirkulation angeschlossen wurden. Es gibt dies, wofern nicht die Bemühungen der Chirurgen späterhin noch von Erfolg gekrönt werden, der Ansicht eine starke Stütze, daß die Funktion der Schilddrüse ohne Verbindung mit dem zentralen Projektionsfeld dauernd nicht möglich ist. Anders die Keimdrüsen. Hier gelang nicht nur die Auto-, sondern auch die Homoiotransplantation in manchen Fällen. Ja selbst die Heterotransplantationserfolge übertrafen bei weitem alles, was man bisher bei der Transplantation anderer Blutdrüsen gesehen hat. Diese Sonderstellung der Keimdrüsen war eigentlich zu erwarten. Die Generationsdrüse stammt nach der bemerkenswerten Ansicht mancher Autoren von den Urzellen ab; die durch Teilung derselben hervorgehenden Zellen, das Ei und das Spermatozoon, sind Organismen für sich und führen ein selbständiges Leben. Daß die Keimdrüsen auch Einflüssen von seiten des Zentralnervensystems zugänglich sind und zentrale Projektionsfelder haben, widerspricht dieser Vorstellung keineswegs. Nach Aschner liegt ein solches Projektionsfeld in der Regio subthalamica. Bei länger dauernder Erregung desselben soll es zu Degeneration der Keimdrüsen kommen. Man nimmt ja auch an, daß von der Hypophyse den Keimdrüsen trophische Einflüsse durch das Blut vermittelt werden.

Wenn wir das Wenige, was über diesen sehr wichtigen Gegenstand bekannt ist, rekapitulieren, so läßt sich sagen: das Blutdrüsensystem zeigt einen gewissen Grad von Autonomie, der aber bei den einzelnen Blutdrüsen in sehr verschiedener Weise ausgebildet ist. Mit der größten Autonomie dürften die Keimdrüsen, mit der geringsten das chromaffine Gewebe ausgestattet sein.

Einfluß der Blutdrüsen auf den hämatopoetischen Apparat.

Bevor ich auf die Bedeutung der eben geschilderten Verhältnisse für die Pathogenese und Ätiologie der Blutdrüsenerkrankungen zu sprechen komme, möchte ich noch einige Bemerkungen über den Einfluß vorausschicken, den das Blutdrüsensystem auf die Tätigkeit und Entwicklung des hämatopoetischen Apparates ausübt. Vorausnehmen möchte ich die Tatsache, daß das Schilddrüsensekret für eine normale Entwicklung und Tätigkeit des hämatopoetischen Apparates notwendig ist. Beim Myxödem und noch mehr bei Schilddrüseninsuffizienz im jugendlichen Alter treten Störungen in der Blutbildung auf. Besonders beim infantilen Myxödem kommt es zu einem oft nicht unbeträchtlichen Grad von Anämie, Herabsetzung der Zahl der Erythrocyten und der Menge des Hämoglobins; die Involution des lymphatischen Apparates ist ungenügend, im Blutbild treten die neutrophilen Leukocyten zurück, die

mononukleären und eosinophilen überwiegen. Durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz lassen sich diese Störungen ganz oder wenigstens großenteils ausgleichen. Auch bei anderen Ausfallserkrankungen so bei der hypophysären Dystrophie und beim Eunuchoidismus finden sich ähnliche Erscheinungen allerdings sehr viel weniger ausgesprochen. Nur bei der Addisonschen Krankheit treten sie wieder deutlicher hervor. Die Produktion der neutrophilen Granulocyten scheint also eines fördernden Einflusses von seiten der Schilddrüse und des chromaffinen Gewebes zu bedürfen. Schon dadurch ergeben sich Beziehungen der Blutdrüsen zum sogenannten Status lymphaticus. Die Bedeutung einer Hypoplasie des chromaffinen Systems für denselben haben besonders Wiesel, Hedinger, Eppinger und Heß betont.

Einen bemerkenswerten Einfluß auf den hämatopoetischen Apparat übt die Funktionssteigerung der Schilddrüse aus. Der Befund Kochers, daß die Zahl der mononukleären Zellen im Blute bedeutend überwiegt, gehört zu den konstantesten Symptomen der Basedowschen Krankheit. Neben dieser relativen und meist auch absoluten Vermehrung der mononukleären Zellen (bisweilen auch der eosinophilen) findet sich aber, wie ich betonte, ebenso häufig eine absolute Verminderung der neutrophilen Zellen im strömenden Blut. Oft ist die relative Vermehrung der ersteren nur eine Folge der absoluten Verminderung der letzteren. In dieser Beziehung scheint mir bemerkenswert, daß Bertelli und ich nach Thyreoidinzufuhr bei Hunden eine Anhäufung der neutrophilen Zellen im Leberblut fanden. Es scheint also durch das Thyreoidin die Verteilung dieser Zellen im Gefäßbaum beeinflußt zu werden. Die Veränderungen im Blutbild bei der Basedowschen Krankheit sind daher durchaus nicht analog denen beim Myxödem, dies geht am besten daraus hervor, daß durch Zufuhr von Thyreoidin beim Myxödem das Blutbild sich der Norm nähert, bei der Basedowschen Krankheit sich von ihr weiter entfernt (Falta, Newburgh und Nobel). Im ersteren Fall handelt es sich um Ausfallserscheinungen, im letzteren Fall um Reizerscheinungen.

Da, wie vorhin geschildert, sympathikotrope und autonomotrope Substanzen das Blutbild und die Verteilung der Leukocyten im Gefäßbaum in bestimmter Weise beeinflussen, so kann man sich vorstellen, daß die bei den Blutdrüsenerkrankungen zu beobachtenden Reizsymptome und zum Teil auch die Ausfallssymptome die Folgeerscheinung von veränderten Erregungszuständen im vegetativen Nervensystem sind.

Damit stimmt überein, daß man bei manchen Nervenerkrankungen, die speziell oder teilweise das vegetative Nervensystem ergriffen haben, so besonders bei der Vagusneurose, ebenfalls Mononukleose und eventuell Hypereosinophilie findet, während z. B. bei der hypertonischen Diathese in den Anfangsstadien die Zahl der neutrophilen Zellen an der oberen Grenze der Normalen liegt oder dieselbe überschreitet.

Bei längerer Dauer finden sich aber bei vielen Blutdrüsenerkrankungen, wie schon oben bemerkt, morphologische Veränderungen im hämatopoetischen Apparat. Die Veränderungen im Blutbild, die bei anderen Blutdrüsenerkrankungen beobachtet werden — bei der Akromegalie findet sich sehr häufig Mononukleose und eventuell leichte Eosinophilie, auch bei der chronischen Tetanie haben wir Mononukleose gesehen, (bei dieser Krankheit können unter dem Einfluß akuter Exazerbationen rasche Umstimmungen des Blutbildes vorkommen), selbst beim schweren Diabetes mellitus konnten wir häufig Mononukleose des Blutes (ohne Status lymphaticus) beobachten — sind vorderhand schwer einer Deutung zugänglich. Im allgemeinen zeigt sich bei den meisten Blutdrüsenerkrankungen — darin stimme ich mit Borchardt, der diese Verhältnisse eben-

falls studierte, überein — eine Neigung zur Mononukleose und Neutropenie, bei vielen ein leichterer oder schwererer Grad von Status lymphaticus.

Pathogenese und Ätiologie der Blutdrüsenerkrankungen.

Wenn wir uns nun der Besprechung der Pathogenese und Ätiologie der Blutdrüsenerkrankungen zuwenden, so dürfte die Vorstellung, die wir von der Beeinflussung der Blutdrüsenfunktion durch das Nervensystem entwickelt haben, nicht ohne Bedeutung sein. Die Ätiologie einer großen Zahl von Blutdrüsenerkrankungen ist allerdings in einer ganz anderen Richtung zu suchen. Betrachten wir zuerst die Ausfallserkrankungen. Hier begegnen wir kongenitaler Aplasie oder hochgradiger Hypoplasie einer Blutdrüse z. B. bei der Thyreoaplasie. Eine minderwertige Anlage scheint oft auch einen günstigen Boden für eine spätere Infektion abzugeben. Wiesel nimmt z. B. an, daß die tuberkulöse Infektion sich in den Nebennieren sehr häufig bei Hypoplasie des chromaffinen Gewebes etabliert. Bei minderwertiger Veranlagung wird eventuell eine Insuffizienz auch ohne Hinzukommen eines infektiösen Prozesses vorübergehend oder dauernd manifest werden, wenn größere Anforderungen an die Funktion der betreffenden Blutdrüse gestellt werden, z. B. kann Glykosurie bei starker alimentärer Überlastung des Kohlehydratstoffwechsels auftreten, wenn eine (oft hereditäre) schwache Veranlagung des Inselapparates vorhanden ist. Ferner wäre das Trauma zu erwähnen. Dieses kann z. B. die Testikel treffen und zum Eunuchoidismus oder Späteunuchoidismus führen; bei Kropfoperationen kann zuviel von dem noch funktionierenden Schilddrüsengewebe entfernt oder es können die Epithelkörperchen verletzt werden; eine sehr große Rolle in der Pathogenese der Ausfallserkrankungen spielt die Infektion. Tuberkulöse, luetische oder andersartige, bakteriologisch meist noch nicht erforschte infektiöse Prozesse können die Blutdrüsen vorübergehend schädigen oder zu dauernder Verödung oder Sklerose führen. Derartige infektiöse Prozesse können von der Nachbarschaft auf die Blutdrüsen übergreifen, sie können beim Pankreas durch das Gangsystem die Acini befallen und von da den Inselapparat in Mitleidenschaft ziehen; meist erfolgt die Infektion wohl auf hämatogenem Wege; in manchen Fällen, in denen die Infektion mehrere Blutdrüsen auf einmal ergreift und zur Verödung bringt (multiple Blutdrüsensklerose), dürfte oft eine kongenitale und erworbene Disposition des Blutdrüsensystems vorhanden gewesen sein. Auch chronische Intoxikationen, wie der Alkoholismus, das Kropfgift etc., können einzelne oder mehrere Blutdrüsen schädigen. Ferner können Tumoren, die von der Nachbarschaft oder von der betreffenden Blutdrüse selbst ausgehen, das funktionsfähige Gewebe destruieren. Daneben sind bei manchen Blutdrüsen wohl auch rein funktionelle Störungen auf nervöser Basis möglich, analog jenen Hyposekretionen, die wir bei den Drüsen mit äußerer Sekretion kennen. Die Möglichkeit eines funktionellen Morbus Addisoni ist von v. Neusser schon vor langem diskutiert worden. Eine gleiche Annahme scheint mir ebenso wie für das chromaffine Gewebe auch für den Pankreasinselapparat diskutabel. Auch trophische Degeneration der Blutdrüsen wäre nicht unmöglich.

Eine größere Wichtigkeit scheint mir nervösen Einflüssen in der Pathogenese der Überfunktionskrankheiten zuzukommen. Das pathologisch-anatomische Korrelat der Überfunktion ist die Hyperplasie resp. bei Blutdrüsen von bestimmtem morphologischem Aufbau die Adenombildung. Letztere findet sich bei den Überfunktionskrankheiten der glandulären Hypophyse, der Schilddrüse, der Nebennierenrinde; bei den Keimdrüsen finden sich mehr sarkomähnliche Tumoren. Hyperplasie des chromaffinen Gewebes wird bei der hyper-

tonischen Diathese gefunden. Selbst da, wo die Adenombildung gewöhnlich, ja konstant ist, läßt sich aber eine nervöse Ursache der Überfunktion nicht immer ausschließen; bei der perakuten Basedowschen Krankheit kann sich der volle Symptomenkomplex und die Schilddrüsenschwellung in wenigen Stunden entwickeln; hier kann man nicht gut die Adenombildung beschuldigen, es ist vielmehr wahrscheinlich, daß sich in solchen Fällen die Adenombildung erst im weiteren Verlauf der Krankheit einstellen wird; aus solchen Fällen und aus dem Umstand, daß manche Symptome der Basedowschen Krankheit, wie z. B. der hochgradige Exophthalmus, durch Hyperthyreoidisation kaum zu erzielen sind, haben viele Autoren auf die Auffassung der älteren französischen Schule zurückgegriffen, sehen im Basedow eine vegetative Neurose und betrachten manche Basedowsche Symptome als dem Hyperthyreoidismus koordiniert. Man könnte demnach die Basedowsche Krankheit als Hyperthyreose vom Symptomenkomplex des Hyperthyreoidismus unterscheiden. Ob sich derartige Anschauungen auch auf die Hypophysen- oder Nebennierenrindenadenome übertragen lassen, ist bis jetzt wohl kaum zu entscheiden. Was den schweren Diabetes anbelangt, kommen wir ohne Annahme einer Überfunktion, sei sie nun sekundär oder primär, schwer aus. Im Kapitel XIII wird die Annahme vertreten werden, daß der ganze, den Zuckerstoffwechsel regulierende Apparat (zentrale Projektionsfelder, Pankreas und chromaffines Gewebe als Erfolgsorgane) erkrankt ist, wobei Funktionsverminderung in dem einen und Überfunktion in dem anderen Teil nebeneinander vorkommt.

Wenn wir die eigentliche Ursache der Überfunktion statt in das Organ selbst in dessen zentrales Projektionsfeld verlegen, so ist damit die Ursache selbst natürlich noch nicht aufgeklärt. Das Problem wird dadurch nur verschoben, es kann aber nicht geleugnet werden, daß auf diese Weise für manche Krankheitsbilder die Auflösung des Symptomenkomplexes erleichtert oder überhaupt erst möglich gemacht wird.

Beziehungen zwischen Erkrankungen des Zentralnervensystems und dem Blutdrüsensystem.

Die Erkenntnis, daß die Blutdrüsen als vegetative Organe zwar eine gewisse Autonomie zeigen, zum Teil aber in ihrer Funktion unter der Kontrolle des Zentralnervensystems stehen, ferner die Annahme, daß wir mit der Möglichkeit einer rein funktionellen Steigerung oder Verminderung ihrer Sekretionen zu rechnen haben, fordert dazu auf, nun zu untersuchen, ob sich bei Erkrankungen des Zentralnervensystems Veränderungen in der Funktion der Blutdrüsen nachweisen lassen. Diese Untersuchung wird vor allem für die Neurosen des vegetativen Nervensystems wichtig sein, sie wird sich aber auch auf die Psychosen und auf andere Erkrankungen des Zentralnervensystems erstrecken müssen. Was die Psychosen anbelangt, so sind gerade hier beträchtliche Schwankungen im Erregungszustand und im Tonus der vegetativen Organe in jüngster Zeit nachgewiesen worden. Ich verweise unter anderm auf die Untersuchungen von Pötzl, Eppinger und Heß, die z. B. bei der Melancholie Herabsetzung in der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, bei der Manie besonders während des ersten Anfalles beträchtliche Steigerung derselben fanden. Auch bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems, z. B. bei der Tabes treten Erscheinungen von seiten des vegetativen Nervensystems im Krankheitsbilde oft stark hervor.

Diese Untersuchung scheint um so mehr geboten, als die neueren Beobachtungen immer mehr die Ansicht festigen, daß bei den Erkrankungen des Nervensystems und bei den Psychosen der Stoffwechsel oft in tiefgehender

Weise alteriert ist. Ich möchte hierfür einige Beispiele anführen. Rosenfeld hat zuerst festgestellt, daß bei Katatonikern oft bedeutende Stickstoffretention vorkommt. Seige fand enorme Schwankungen in der Stickstoffausfuhr bei zirkulären Psychosen. Besonders eingehende Studien über den Stoffwechsel bei Psychosen liegen von Kaufmann aus der Antonschen Klinik vor. Bemerkenswert sind z. B. die enormen Schwankungen im Körpergewicht bei Psychosen, so fand Kaufmann oft trotz reichlicher zwangsweiser Fütterung raschen Sturz des Körpergewichts. Solche rapide Schwankungen sind nach Kaufmann hauptsächlich auf Störungen im Wasserhaushalt des Organismus infolge nervöser Einflüsse zurückzuführen. Bedeutende Schwankungen der Harnmenge und des Körpergewichts fand Kaufmann auch bei der Hysterie, die psychischen Störungen können sich zum großen Teil schon zurückgebildet haben, während die vegetativen Störungen noch vorhanden sind. Auch bei der progressiven Paralyse, bei der Tabes und bei einer Reihe anderer Gehirnerkrankungen wurden Alterationen des Stoffwechsels beobachtet — Paghini fand bei manchen Hirnerkrankungen Vermehrung der endogenen Harnsäureausscheidung und der Xanthinbasen, Löwe fand nach epileptischen Anfällen, ferner in bestimmten Phasen der Paralyse und des Delirium tremens Steigerung der Phosphorausscheidung. Es wurde auch der Gedanke ausgesprochen, daß die bei Hirnerkrankungen bisweilen auftretende beträchtliche Indikanurie nervösen Ursprungs sei. Auch bedeutende Schwankungen im Salzstoffwechsel wurden bei Hirn- und Geisteskrankheiten beobachtet. So findet sich bei der Neurasthenie bekanntlich häufig bedeutende Steigerung der Kalkausscheidung. Die Knochenbrüchigkeit, die sich so oft im Verlauf der Tabes findet, weist auf einen bedeutenden Kalk- und Phosphorverlust hin. Störungen im Kohlehydratstoffwechsel (besonders beträchtliche Herabsetzung der Assimilationsgrenze), sind bei Gehirn- und Geisteskrankheiten eine sehr häufige Erscheinung. Störung der Wärmeregulation ist ein nicht allzu seltenes Symptom. Bei der progressiven Paralyse findet sich nach Kaufmann oft Hyperthermie, bei den akinetischen Erkrankungen ebenso nach epileptischen Anfällen oft Herabsetzung der Temperatur. Diese wenigen Beispiele mögen genügen. Es liegt der Gedanke nahe, daß derartige Alterationen des Stoffwechsels durch eine funktionelle Beeinflussung des Blutdrüsensystems zustande kommen.

Besondere Aufmerksamkeit werden wir in dieser Beziehung dem Verhalten der Blutdrüsen bei den Neurosen des vegetativen Nervensystems zuzuwenden haben. Egger sah bei vasomotorischen Psychoneurosen Temperatursteigerungen, die monate- und jahrelang andauerten. Pollitzer sah bei viszeralen Neurosen alimentäre Galaktosurie positiv ausfallen, während alimentäre Glykosurie negativ war. Dies erinnert an die von mir beschriebene, in einigen Fällen von Morbus Basedowi beschriebene alimentäre Lävulosurie oder an die Störungen im qualitativen Eiweißabbau bei der Tetanie. Curschmann sah einen Fall von Asthma bronchiale mit intermittierendem Exophthalmus, Tremor und Tachykardie. Bei der Vagusneurose fand ich regelmäßig beträchtliche Mononukleose des Blutes, Eppinger und Heß beobachteten auch Hypereosinophilie. Bei der vasomotorischen Neurose fand Roth neben starker Lymphocytose und Labilität des Pulses auch Labilität der Temperatur. Ganz ungeklärt ist, warum die seltenen Fälle von Pentosurie und isolierter Lävulosurie fast immer mit vasomotorischer Neurose einhergehen. Vor kurzem sah ich einen Fall von Pentosurie mit ausgesprochener Herzscher vasomotorischer Ataxie.

Bei der Reynaudschen Krankheit finden sich oft leichte Temperatursteigerungen, deutliche trophische und sekretorische Störungen und im Anfall oft hochgradige Blutdrucksteigerungen, bisweilen kommt es zur Polyurie, in seltenen Fällen zur Glykosurie.

Mit der vasomotorischen Neurose teilweise verwandt ist vielleicht jene Gruppe von Diabetikern, bei denen der neurogene Faktor in der Glykosurie besonders stark hervortritt. Bei ihnen findet sich gewöhnlich auch starke Vasomotorenerregbarkeit, unter Umständen auch Blutdrucksteigerung ohne Nephritis (hypertonischer Diabetes, siehe XIII. Kapitel).

Unter den vielen Symptomen der vasomotorischen Neurose finden sich demnach auch solche, die auf Alteration des Stoffwechsels und im allgemeinen auf funktionelle Beeinflussung des Blutdrüsensystems hindeuten. Hingegen scheint mir vorderhand ein sicherer Anhaltspunkt dafür zu fehlen, daß eine primäre Alteration des Blutdrüsensystems in ätiologischer Beziehung in Betracht kommt.

Von den vasomotorisch-trophischen Neurosen erfordert die Sklerodermie eine genauere Besprechung. Hier liegen eine Reihe von Befunden vor, die auf eine stärkere Beteiligung des Blutdrüsensystems hindeuten. Von Strümpell hat auf eine gewisse Gegensätzlichkeit im Symptomenbild der Sklerodermie und Akromegalie hingewiesen. Bei letzterer seien Knochen und Haut hyperplastisch, bei ersterer fänden sich in beiden Organen Schrumpfungsprozesse. Die Vermutung, daß der Sklerodermie eine Funktionsstörung der Hypophyse zugrunde liegt, schien durch Roux, in dessen Falle anscheinend sklerotische Prozesse in der Hypophyse vorhanden waren, Bestätigung zu finden. Dieser Befund ist aber bisher vereinzelt geblieben; viel häufiger wurde die Ansicht geäußert, daß die Sklerodermie auf einer Funktionsveränderung der Schilddrüse beruhe. Nachdem v. Leube zuerst auf das Vorkommen von Sklerodermie mit Basedowscher Krankheit hingewiesen hat, sind zahlreiche einschlägige Fälle in der Literatur berichtet worden, die sich bei Sattler zusammengestellt finden. Cassirer betont aber, daß man mit der Diagnose der Basedowschen Krankheit in solchen Fällen sehr vorsichtig sein müsse, da wichtige Symptome des Basedow, wie Pigmentverschiebungen, Schilddrüsenveränderungen, Irritabilität des Herzens auch der Sklerodermie als solcher zukämen. Selbst der Exophthalmus könne durch die sklerodermische Maske vorgetäuscht werden. Allerdings weist Cassirer selbst darauf hin, daß diese basedowähnlichen Symptome nicht immer in ihrer Intensität dem Verlauf des sklerodermischen Prozesses folgen. Das gelegentliche Auftreten myxödemähnlicher Symptome (Grasset, Osler, Déhu u. a.) und der nicht seltene Befund sklerotischer Veränderungen in der Schilddrüse bei Sklerodermiekranken veranlaßte Jeanselme, Singer, Hectoen, v. Notthafft, Leredde und Thomas u. a., die Ursache der Sklerodermie in einer Schilddrüseninsuffizienz zu sehen; dazu kam noch der therapeutische Erfolg, der sich in manchen Fällen durch Schilddrüsenmedikation erzielen läßt. Auf eine Mitbeteiligung des chromaffinen Gewebes schien ferner das häufige Vorkommen von Pigmentierungen bei der Sklerodermie hinzudeuten. Die Pigmentierungen können denen bei Morbus Addisoni täuschend gleichen. In nicht seltenen Fällen wurden auch typische rauchgraue Veränderungen der Schleimhaut des Mundes beobachtet. In einer größeren Anzahl von Fällen wurde auch tatsächlich eine Kombination von Sklerodermie mit Morbus Addisoni angenommen, allein es liegen aber auch zahlreiche Beobachtungen (Lichtwitz, Kren u. a.) von Sklerodermie mit typischen addisonähnlichen Pigmentierungen der Haut und Schleimhäute vor, bei denen die Autopsie keine Veränderungen der Nebennieren ergab. Endlich ist auch die Kombination von Sklerodermie mit Tetanie in einem Fall von Dupré und Guillain beschrieben worden. In diesem Falle soll auch ein ausgesprochener Basedow vorhanden gewesen sein. — Da die Annahme der Störung einer Blutdrüse nicht befriedigte, so ist von mehreren neueren Autoren eine pluriglanduläre Pathogenese der Sklerodermie vertreten worden (Dupré und

Kahn, Rasch u. a.). Es ist nun einerseits zu bedenken, daß sklerotische Prozesse in einzelnen Blutdrüsen bei der Sklerodermie nicht viel beweisen. Der sklerodermische Prozeß greift oft auch auf tiefer liegende Gewebe über und kann sich auch auf Knochen und Muskeln ausdehnen; es wäre daher nicht wunderbar, wenn er hier und da einmal auch einzelne Blutdrüsen mit einbezieht. Ferner finden sich bei der Sklerodermie in der Mehrzahl der Fälle eine große Anzahl sehr mannigfaltiger Symptome von seiten des vegetativen Nervensystems, Erregungszustände mannigfacher Art, wie vasomotorische Störungen, Tachykardie, Zittern, Ohnmachten, Blutandrang nach dem Kopf, Angstgefühl; solche Zustände können, wie Klinger beobachtete, anfallsweise auftreten. Heß und Königstein sahen in einem Falle von diffuser Sklerodermie während solcher Attacken eine besondere Empfindlichkeit gegen Adrenalin und starke Erregung der Herzaktion, verbunden mit Erscheinungen der Akroparästhesie und mit nachträglichem Schweißausbruch. Daneben finden sich in der Mehrzahl der Fälle eine Reihe trophischer Störungen, wie flüchtige Ödeme, Erytheme, Urtikaria etc. Dadurch wird die Diagnose einer gleichzeitig bestehenden Basedowschen Krankheit gewiß sehr erschwert. Andererseits möchte ich durchaus nicht bezweifeln, daß in manchen Fällen tatsächlich eine Funktionssteigerung der Schilddrüse vorhanden war, auch wäre nicht unmöglich, daß die Pigmentierungen in einer Funktionsstörung des chromaffinen Gewebes ihren Grund haben. Ich möchte auch nicht bezweifeln, daß in manchen Fällen leichte Symptome der Schilddrüseninsuffizienz auftreten können. Wenn ich also die Möglichkeit pluriglandulärer Symptome bei der Sklerodermie zugebe, so möchte ich diese Störung nur als sekundär teils durch den auf die Blutdrüsen übergreifenden sklerodermischen Prozeß, mehr noch durch funktionelle Beeinflussung des Blutdrüsensystems auffassen. Es gibt überdies auch Fälle von Sklerodermie, bei denen die Erscheinungen von seiten des vegetativen Nervensystems viel weniger hervortreten.

Ich möchte Cassirer in der Annahme vollständig beistimmen, daß der Krankheitsprozeß bei der Sklerodermie nicht primär im Blutdrüsensystem angreift.

Auch andere, der Gruppe der Trophoneurosen zugehörige Krankheitsbilder hat man versucht, mit dem Blutdrüsensystem in ätiologischen Zusammenhang zu bringen, so die akuten umschriebenen Ödeme und die symmetrischen Lipome. Bei beiden finden sich regelmäßig Neurosensymptome von seiten des vegetativen Nervensystems. Auch hier wäre die Möglichkeit funktioneller Störungen von seiten einzelner Blutdrüsen zuzugeben, wenngleich derartige Symptome hier weniger deutlich hervortreten. Ein gleiches scheint mir auch von der Adipositas dolorosa zu gelten. Diese soll im XIV. Kapitel ausführlich besprochen werden; auch hier möchte ich die Blutdrüsenätiologie ablehnen. Ein gleiches dürfte endlich auch für das Xanthelasma gelten, dessen Pathogenese Chvostek zum Gegenstand einer eingehenden Studie gemacht hat. Chvostek schließt aus dem schubweisen Auftreten, der Art der Verteilung und besonders der oft strengen Symmetrie auf nervöse Einflüsse. Die Träger von Xanthelasmen zeigen eine Reihe Symptome von seiten des Nervensystems und besonders von seiten der vegetativen Nerven. Auch hier scheinen mir die Veränderungen in den Blutdrüsen nur sekundärer Natur zu sein.

Nicht nur bei den Trophoneurosen, auch bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems finden wir oft die mannigfaltigsten Symptome, die auf Störungen in der Funktion des vegetativen Nervensystems hinweisen. Es scheint mir deren Studium von den Neurologen bisher recht stiefmütterlich behandelt worden zu sein. Die Myasthenie, Paralysis agitans und Myotonie hat man mit den Epithelkörperchen in ätiologischem Zusammenhang gebracht. Es scheint mir aber, wie ich im IV. Kapitel ausführen werde, die

Annahme einer primären Erkrankung der Epithelkörperchen bei diesen Krankheiten nicht genügend gestützt. Die Myasthenie hat man, weil sie bisweilen ähnlich wie die Sklerodermie mit leichten Basedowschen oder tetanischen Symptomen einherging (Tobias) als eine polyglanduläre Erkrankung aufgefaßt (Markeloff), wohl nicht mit mehr Recht als die Sklerodermie. Endlich möchte ich noch einige Bemerkungen über die multiple Sklerose, die Tabes und die progressive Paralyse anschließen. Bei der multiplen Sklerose treten Symptome von seiten des vegetativen Nervensystems oft sehr deutlich hervor. Oft bestehen: Tachykardie und große Labilität des Pulses, meist ausgesprochene Dermographie, ferner Schweiße, Neigung zur Hyperthermie, Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals, Polyurie, Blasenstörungen etc. Bei einer Reihe von Fällen, die wir darauf hin untersuchten, fanden wir große Empfindlichkeit gegen Adrenalin und Pilokarpin, ferner oft beträchtliche alimentäre Glykosurie, ferner starke diuretische Wirkung des Pituitrinum infundibulare, niedrige Toleranzgrenze gegen Thyreoidin etc. Selbst Chvosteksches Phänomen wurde in einigen Fällen beobachtet. Bekannt ist ferner, daß die Tätigkeit der Generationsdrüse meist bald erlischt. Man wird mir wohl darin recht geben, daß, wenn man von pluriglandulären Symptomen bei dieser Erkrankung überhaupt sprechen will, eine funktionelle und trophische Beeinflussung der Blutdrüsen bei ihr angenommen werden muß. Ganz ähnlich scheinen mir die Verhältnisse bei der Tabes und der progressiven Paralyse zu liegen. Kraepelin hat die Paralyse, Raymond die Tabes den Stoffwechselkrankheiten zugezählt. Dies scheint mir übertrieben. Mit demselben Recht könnte man auch die Infektionskrankheiten zur Gruppe der Stoffwechselkrankheiten schlagen. Allerdings treten bei der Tabes und Paralyse die Alterationen des Stoffwechsels oft so stark hervor, daß sie zeitweise das Krankheitsbild fast beherrschen. Ich verweise auf die Gewichtsstürze, auf die hochgradige Kachexie der Tabeskranken, auf die Dekalzifikation der Knochen, die zu Spontanfrakturen Veranlassung geben, auf die gerade hier oft sehr stark positive alimentäre Glykosurie. Dafür sind aber auch hier die Reizsymptome von seiten der vegetativen Nerven oft foudroyant, die tabischen Magenkrisen, die Blasen-Mastdarmkrisen, die enorme Magensafthypersekretion, ferner die vasomotorischen Störungen, Tachykardie, Schweiße, Dermographie, dazu die trophischen Störungen, abnorme Pigmentierungen, das Mal perforant du pied etc. Wenn ich nach Blutdrüsensymptomen Umschau halte, so bleiben fast nur die degenerativen Veränderungen in den Keimdrüsen, die von Marchand u. a. nachgewiesen wurden, als sicher übrig; diese können durch die Lues bedingt sein, sie können aber auch auf trophischer, degenerativer Basis gedacht werden. Wenn ich von den anderen Symptomen einige als glandulär auffasse, so könnte dies höchstens in dem Sinne sein, daß sie sekundär sind. R. Stern, hat in jüngster Zeit eine sehr interessante Studie über die Stellung des Blutdrüsensystems in der Pathogenese der Tabes und Paralyse veröffentlicht. R. Stern sieht den Grund, daß nur ein kleiner Prozentsatz der luetisch infizierten Menschen an Metalues erkrankt, in der bereits in der Anlage dieser Individuen vorhandenen Vulnerabilität des Blutdrüsensystems. Die Erkrankung desselben gebe dann den Anstoß zur Entwicklung der Tabes resp. der Paralyse. Wenn ich in meinen Ausführungen zu einem Standpunkt komme, der dem Sternschen nahezu entgegengesetzt ist, so möchte ich doch die geistreiche Konzeption der Sternschen Arbeit vollauf anerkennen.

Ich möchte den durch die vorausgehenden Erörterungen gewonnenen Standpunkt nochmals kurz in folgender Weise präzisieren. Wenn wir bei den Neurosen des vegetativen Nervensystems oder bei Nervenkrankheiten, bei denen Erscheinungen von seiten des vegetativen Nervensystems deutlicher hervortreten, auch manche Alterationen des Stoffwechsels auf funktionelle Ände-

rungen im Blutdrüsensystem zurückzuführen geneigt sind, so sind wir deshalb nicht berechtigt, diese Erkrankungen als echte Blutdrüsenerkrankungen aufzufassen. Es muß allerdings zugegeben werden, daß für manche Blutdrüsenerkrankungen eine scharfe Abgrenzung gegenüber den vegetativen Neurosen heute noch nicht möglich ist; die Neurosentheorie der Basedowschen Krankheit läßt sich bisher noch nicht völlig widerlegen, ebenso wie die Annahme, daß in der Pathogenese des Diabetes mellitus eine starke Neurosenkomponente mitspielt. Für die Mehrzahl der Blutdrüsenerkrankungen hat uns die experimentelle Pathologie aber eine genügend feste Grundlage geschaffen, die wenigstens eine scharfe nosologische Abgrenzung von den vegetativen Neurosen gestattet.

Pluriglanduläre Störungen.

Von diesem so gewonnenen Standpunkt wollen wir nun endlich an die Frage der sogenannten pluriglandulären Störungen herantreten. Diese Frage ist in der letzten Zeit besonders in Frankreich lebhaft erörtert worden. Claude und Gougerot haben zuerst auf Grund klinischer Beobachtungen und einzelner pathologisch-anatomischer Befunde den Begriff der insuffisance pluriglandulaire geprägt. Von der Beobachtung ausgehend, daß unter Umständen mehrere Blutdrüsen gleichzeitig erkranken, haben sie den Nachweis zu erbringen versucht, daß bei den verschiedensten Blutdrüsenerkrankungen sich fast regelmäßig Symptome finden, die auch auf Erkrankung anderer Blutdrüsen hinweisen. Claude und Gougerot haben viele Anhänger gefunden. Die Richtung wird durch die Einteilung der Blutdrüsenerkrankungen, die Laignel-Lavastine gibt, charakterisiert. Laignel-Lavastine unterscheidet Syndrômes pluriglandulaires à prédominance thyréoïdienne, à prédominance hypophysaire, à prédominance génitale et sans prédominance marquée. Claude und Gougerot haben ihre Lehre noch weiter ausgebaut, indem sie darauf hinwiesen, daß auch Überfunktionszustände mehrerer Blutdrüsen gleichzeitig vorkommen können und daß sich nicht selten Überfunktionszustände der einen Blutdrüse mit Ausfallserscheinungen anderer im klinischen Bild kombinieren. Sie unterscheiden sieben Kategorien von Blutdrüsenerkrankungen:

1. Syndrômes uniglandulaires avec lésion pluriglandulaire, z. B. das klassische Myxödem.

2. Syndrômes pauciglandulaires, d. h. Vorherrschen der Erkrankung einer Blutdrüse, aber schon deutliche Veränderungen in den anderen.

3. Syndrômes d'insuffisance pluriglandulaire sans prédominances.

4. Syndrômes d'hyperfonction pluriglandulaire, z. B. die Akromegalie, Hyper- oder Dysfunktion der Hypophyse mit Hyperfunktion der Schilddrüse, Nebenniere etc.

5. Syndrômes pluriglandulaires de balancément, d. h. eine Überfunktion, die sich kompensatorisch auf einen primären Funktionsausfall hin entwickelt, z. B. eine Basedowsche Krankheit, die einer „Hypoovarie“ folgt.

6. Syndrômes pluriglandulaires disharmoniques, z. B. Basedowsche Krankheit, kombiniert mit Myxödem und Hypoovarie.

7. Cas d'attente à syndrômes frustes.

Gougerot geht noch weiter, indem er auch die Drüsen mit äußerer Sekretion in die pluriglandulären Syndrome mit einbezieht, z. B. beschreibt er ein: syndrome de Mikulicz, lacrymo-parotidien avec symptômes d'hypoovarie évidente, hypothyréoïdie et hypoépinéphrie probable. Von den An-

hängern Claudes und Gougerots werden auch die Trophoneurosen mit einbezogen. So erklären z. B. Siccard und Roussy später mit Berkowitsch einen Fall von Dercumscher Krankheit durch eine insuffisance ovarothyréoïdienne. Aus diesen Anschauungen haben Renon und Delille weitgehende therapeutische Konsequenzen gezogen, indem sie eine opothérapie associée bei solchen Zuständen dann vorschlagen, wenn der therapeutische Versuch mit einfacher Opotherapie versagt. So erwies sich z. B. diesen Autoren in einem Falle von Dercumscher Krankheit Ovarialsubstanz, ebenso später Thyreoidin wirkungslos, hingegen wirkte die kombinierte Darreichung dieser beiden Mittel. Ein Fall von Myasthenie bulbospinale soll durch kombinierte Darreichung von Ovarial- und Hypophysensubstanz gebessert worden sein, eine Sklerodermie durch Thyreoidin + Ovarialsubstanz, die Basedowsche Krankheit ging in einem Falle auf Darreichung von Hypophysen- und Ovarialsubstanz zurück, ein Fall von Akromegalie wurde durch Ovarialsubstanz und Thyreoidin wesentlich gebessert etc. R. Dupuy verwendete bei in der Entwicklung zurück- oder stehengebliebenen Individuen die Polyopotherapie und will nach ½—1 jähriger Behandlung auffallende Besserung gesehen haben. Die Verwischung aller nosologischen Einheiten geht so weit, daß Grasset sagt: die Insuffizienz einer Blutdrüse wird immer mehr und mehr eine Seltenheit oder eine „création artificielle", die Gruppe der insuffisances pluriglandulaires verdrängt immer mehr alle anderen und wird sie vielleicht einmal ganz ersetzen.

Wem schwankt da nicht der Boden unter den Füßen?

Ich darf nicht unerwähnt lassen, daß sich auch in Frankreich Stimmen gegen solche Übertreibungen erhoben haben. Roussy verhält sich sehr reserviert, er spricht von einer geistreichen Hypothese, es fehle aber noch an methodischen Sektionen.

Die Frage scheint mir sehr an Klarheit zu gewinnen, wenn man zwischen einer pluriglandulären Insuffizienz resp. pluriglandulären Syndromen einerseits und zwischen multiplen Blutdrüsenerkrankungen andererseits unterscheidet; denn das Bestehen pluriglandulärer Syndrome beweist noch nicht das Vorhandensein einer multiplen Blutdrüsenerkrankung. Auf Grund der bisherigen Erörterungen möchte ich annehmen, daß pluriglanduläre Syndrome zustande kommen können

1. durch physiologische Korrelation,
2. rein funktionell durch Beeinflussung von seiten der vegetativen Zentren.

Auf das letzterwähnte Moment bin ich eben bei Besprechung der vegetativen Neurosen näher eingegangen. Diese lassen sich von den echten Blutdrüsenerkrankungen abtrennen. Was die physiologische Korrelation anbelangt, so scheint mir durch dieselbe kein Grund gegeben, der geeignet wäre, die scharf abgegrenzten Krankheitsbilder der einzelnen Blutdrüsenerkrankungen zu verwischen. Betrachten wir zuerst die Ausfallserkrankungen. Daß beim Myxödem die Tätigkeit der Generationsdrüse vermindert ist oder daß bei der hypophysären Dystrophie sogar hochgradige Degeneration der Keimdrüsen auftritt, gehört zu den betreffenden Krankheitsbildern selbst. Dadurch wird kein Zweifel an der Ansicht hervorgerufen, daß im ersten Fall die Schilddrüse, im zweiten die Hypophyse im Mittelpunkt der Pathogenese steht. Die Krankheitsbilder, die wir aber als Folge einer pathologischen Korrelation auffaßten, gehören bereits zu den multiplen Blutdrüsenerkrankungen; ich erinnere nochmals an die gleichzeitige degenerative Erkrankung von Schilddrüse und glandulärer Hypophyse, von Schilddrüse und Pankreasinselapparat etc. Am vollkommensten gelangt die pathologische Korrelation zum Ausdruck in jenem in symptomatologischer Beziehung gut charakterisierten Krankheitsbild, das ich als multiple Blutdrüsensklerose bezeichnete.

Komplizierter liegen die Verhältnisse zweifellos bei den Überfunktionskrankheiten. Nicht so sehr bei der Basedowschen Krankheit; wenn wir hier eventuell eine Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes zugeben, so ist diese sekundär und durch die physiologische Korrelation genügend erklärt. Daß es bei länger dauernder Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsensekret eventuell zu Störungen der Keimdrüsenfunktion kommt, ist wohl nichts Merkwürdiges. Nur die Bedeutung der Thymushyperplasie ist noch unklar. Aber deshalb die Basedowsche Krankheit nicht als Krankheitseinheit betrachten zu wollen, scheint mir unverständlich. Die Akromegalie könnte man am ehesten als pluriglanduläre Erkrankung bezeichnen; dies ist aber nichts Neues, sondern wurde schon von Pineles in seiner klassischen Arbeit betont. Neben der Hyperplasie der Hypophyse finden sich bei ihr bekanntlich nicht selten Basedowsche Erscheinungen, in späteren Stadien eventuell myxödemartige Erscheinungen, Diabetes, in den meisten Fällen bekanntlich frühzeitig Störungen von seiten der Generationsdrüsen, bisweilen aber zuerst auch vorübergehend Steigerung ihrer Funktion. Dazu kommen noch in neuerer Zeit die Beobachtungen von Hyperplasie der Nebennierenrinde; kurz bei der Akromegalie findet sich eine pluriglanduläre Hyperplasie im Blutdrüsensystem, der aber meist mehr oder weniger rasch eine Degeneration und Erschöpfung folgt. Dies gehört aber ebenfalls zum Krankheitsbild der Akromegalie und man wird deshalb kaum je in die Lage kommen, eine Basedowsche Krankheit mit einer Akromegalie zu verwechseln.

In noch viel ausgesprochenerer Weise findet sich solche pluriglanduläre Hyperplasie bei manchen Fällen von Riesenwuchs. Hier dürfte die Hyperplasie eine Teilerscheinung einer abnormen Wachstumsanlage des ganzen Körpers sein.

Was nun die therapeutischen Heilerfolge mit der Opotherapie mixte, über die mit solchem Enthusiasmus berichtet wurde, anbelangt, so ist wohl große Skepsis am Platz, insbesondere soweit sie sich auf die Trophoneurosen des vegetativen Nervensystems beziehen. Damit möchte ich aber durchaus nicht die Berechtigung dieser Therapie bei kombinierten Ausfallserkrankungen in Abrede stellen

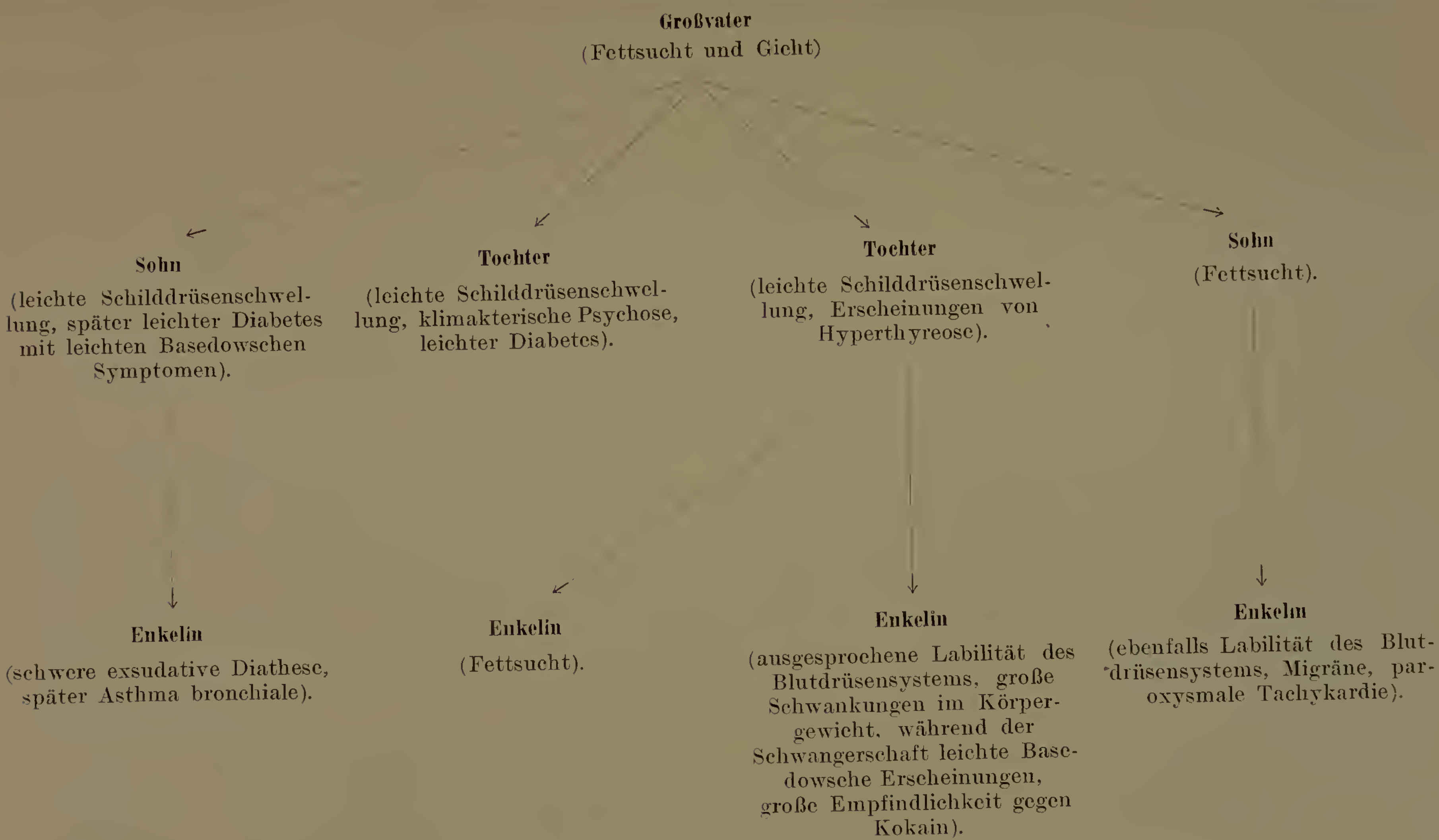
Eine schärfere Abgrenzung der Blutdrüsenkrankheiten scheint mir nicht nur gegenüber den vegetativen Neurosen, sondern auch gegenüber gewissen **Vegetationsstörungen** wünschenswert. Die Auffassung der Chondrodystrophie als Blutdrüsenerkrankung ist wohl abgetan. Den Mongolismus betrachtet man heute als ein Degenerationsprodukt, dem sich nur meistens eine thyreogene Komponente beimischt. Der echte Zwergwuchs wurde in neuerer Zeit als Hypophysenausfallserkrankung angesehen, eine Ansicht, die kaum allgemeine Verbreitung finden dürfte. Am hartnäckigsten halten sich die Versuche, den echten Infantilismus unter die pluriglandulären Erkrankungen einzureihen. Da ein pathologisch-anatomisches Korrelat hierfür bisher nicht beizubringen war, so nahm man eine Störung der Korrelation im Blutdrüsensystem an. Ich möchte glauben, daß der echte Infantilismus mit dem Blutdrüsensystem direkt nichts zu tun hat. Beim echten Infantilismus entwickelt sich der Organismus infolge einer ihn im fötalen oder postfötalen Leben treffenden Schädigung über die kindliche Entwicklungsstufe nicht hinaus. An diesem Zurückbleiben partizipiert das Blutdrüsensystem ebenso wie das Zentralnervensystem und wie jedes andere Organ des Körpers. Es liegen aber gar keine Anzeichen vor, daß das Blutdrüsensystem fehlerhaft funktioniert, dies gilt auch von den Keimdrüsen; sie funktionieren, aber nur wie in einem kindlichen Organismus; würden sie nicht funktionieren, so würden Genitale und Dimensionen des Körpers eunuchoid, aber nicht infantil sein.

Blutdrüsen und Konstitution.

Nachdem ich nun versucht habe, die Blutdrüsenkrankheiten gegenüber nahe verwandten Krankheitsgruppen abzugrenzen, möchte ich noch einige Bemerkungen über die *Bedeutung des Blutdrüsensystems für die Gesamtkonstitution* des Körpers hinzufügen. *Martius* sagt: die Gesamtkonstitution ist die Summe der Teilkonstitutionen. Ich möchte annehmen, daß wir durch das Studium der Physiologie und Pathologie des Blutdrüsensystems einen tiefen Einblick in eine dieser Teilkonstitutionen gewonnen haben. Allerdings dürfen wir das Blutdrüsensystem nicht für sich allein nehmen, sondern müssen wohl die Blutdrüsen als vegetative Organe gemeinsam mit dem ihre Funktion regulierenden Nervensystem als konstitutionellen Faktor einstellen. *Wunderlich* unterscheidet eine starke, eine reizbare und eine schlaffe Konstitution. Diese auf die Gesamtkonstitution sich beziehende Unterscheidung scheint mir trefflich auf den konstitutionellen Faktor, den wir jetzt im Auge haben, zu passen. Wir können Individuen mit *stabilem*, mit *debilem* und mit *labilem* vegetativen Nervensystem unterscheiden und Individuen mit *stabilem*, *debilem* und *labilem* Blutdrüsensystem.

Ein gewisser Grad von Autonomie, der im allgemeinen dem Blutdrüsensystem zukommt, hat zur Folge, daß die entsprechenden Teilkonstitutionen getrennt vorkommen können; die innigen Beziehungen, die zwischen beiden Systemen bestehen, lassen aber erwarten, daß sie sich oft in einem Individuum vereint finden oder daß dort, wo der eine vorhanden, der andere wenigstens angedeutet ist. Da bei beiden das hereditäre Moment stark hervortritt, so finden wir dieselben bei Mitgliedern einer Familie in den verschiedensten Variationen und Kombinationen. Bei Individuen mit debil veranlagtem vegetativen Nervensystem bildet sich allmählich unter den Anforderungen, die das Leben an den Organismus stellt, eine Asthenie der vegetativen Organe aus, mit allgemeiner Enteroptose, Stuhlträgheit, Anomalien der Magensaftsekretion, depressiver Gemütsstimmung, kurz mit Zügen, die der *Stillerschen* Asthenie eigen sind; bei den Individuen mit labil veranlagtem, Irritationen leichter zugänglichem Nervensystem besteht eine Disposition zu Erkrankung an Neurasthenie, Hysterie und zu vasomotorisch-trophischen Neurosen. Es scheint mir, daß diese Unterscheidung auch für das Blutdrüsensystem bis ins kleinste Detail paßt. Die blutdrüsendebilen Individuen sind solche, bei denen nicht nur eine geringe Funktionsbreite, sondern vielleicht auch eine gewisse Disposition zu verschiedenerlei Erkrankungen, besonders zu Infektionen oder eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Alkoholismus oder gegen Toxine, die etwa von einem im Körper befindlichen Infektionsherd ausgehen, besteht. Am interessantesten scheinen mir die blutdrüsenlabilen Individuen zu sein. Es sind solche, bei denen oft in Monaten außerordentliche Schwankungen des Körpergewichts beobachtet werden können, oder solche, bei denen die normalerweise während der Gravidität auftretende Schilddrüsenschwellung zu leichten Basedowschen Erscheinungen führt, oder solche, bei denen eine starke Gemütserregung vorübergehende Glykosurie hervorruft, oder vielleicht solche, bei denen während der Gravidität leichte akromegale Symptome auftreten, oder Frauen, bei denen starke dysmenorrhoische Beschwerden bestehen. Bei dieser Gruppe werden sich wohl stets auch einige Symptome finden, die auf eine besondere Labilität des vegetativen Nervensystems hindeuten. Auf die Schilderung der stabilen Individuen brauche ich nicht näher einzugehen. Das sind solche mit dem beneidenswerten Gleichgewicht ihrer vegetativen Funktionen, ihres Stoffwechsels und auch ihrer Psyche.

Die Verwandtschaft der beiden Krankheitsgruppen zeigt sich, wie schon


Großvater
(Fettsucht und Gicht)
Sohn
(leichte Schilddrüsenschwellung, später leichter Diabetes mit leichten Basedowschen Symptomen).
Tochter
(leichte Schilddrüsenschwellung, klimakterische Psychose, leichter Diabetes).
Tochter
(leichte Schilddrüsenschwellung, Erscheinungen von Hyperthyreose).
Sohn
(Fettsucht).
Enkelin
(schwere exsudative Diathese, später Asthma bronchiale).
Enkelin
(Fettsucht).
Enkelin
(ausgesprochene Labilität des Blutdrüsensystems, große Schwankungen im Körpergewicht, während der Schwangerschaft leichte Basedowsche Erscheinungen, große Empfindlichkeit gegen Kokain).
Enkelin
(ebenfalls Labilität des Blutdrüsensystems, Migräne, paroxysmale Tachykardie).

vorhin erwähnt, auch in dem Umstand, daß sie kombiniert oder alternierend bisweilen bei Mitgliedern einer Familie auftreten. Ich möchte hier ein solches Beispiel anführen (S. 40).

Ich möchte es für wahrscheinlich halten, daß sich derartige Stammbäume nicht allzu schwer finden lassen, allerdings meist nicht isoliert, sondern in den Stammbäumen der Diathesenfamilien enthalten.

Dies gibt mir Gelegenheit, noch mit einigen Worten auf die Bedeutung des Blutdrüsensystems für die **Diathesen** einzugehen. Nach W. His versteht man unter Diathese einen individuellen, angeborenen oder oftmals vererbten Zustand, der darin besteht, daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und daß Lebensbedingungen, welche von der Mehrzahl der Gattung schadlos vertragen werden, Krankheitszustände hervorrufen. Der Umstand, daß sowohl in der großen Gruppe der arthritischen Diathese, wie auch unter den Diathesen der Pädiatrie und Dermatologie sich viele Zustände finden, die wir als vegetative Neurosen auffassen, weist schon dem vegetativen Nervensystem eine hervorragende Stellung in dieser Richtung zu. Rapin sieht auch in einer familiären und vererbbaren Labilität des Nervensystems das Bindeglied zwischen den einzelnen Diathesen. Damit muß sich unsere Aufmerksamkeit auch dem Blutdrüsensystem zuwenden. Tatsächlich sehen wir in der großen Gruppe des Arthritismus Diabetes und Fettsucht eine wichtige Stellung einnehmen. Der Zusammenhang zwischen Gicht und Blutdrüsensystem ist allerdings vorderhand noch ganz unklar. In der Pathogenese der spasmophilen Diathesen muß man wohl den Epithelkörperchen selbst bei der größten Reserve einige Bedeutung zukommen lassen. Auch für die Genese des Lymphatismus kann die Beobachtung, daß Status lymphaticus regelmäßig mit Hypoplasie des chromaffinen Gewebes verbunden ist, nicht ganz bedeutungslos sein. Für die Disposition zu Dermatosen sind, wie Bloch hervorhebt, die Vorgänge in der Geschlechtssphäre von Wichtigkeit, da gerade in den Übergangszeiten, in der Pubertät und im Klimakterium, gewisse Dermatosen sehr häufig sind und andere, wie der Favus oder die Trichophytie, mit dem Beginn der Pubertät verschwinden. Hierin äußert sich also eine gewisse Beeinflussung der natürlichen Immunität durch das Blutdrüsensystem.

Eine viel ältere Beobachtung bezieht sich auf die bekannte Neigung der Diabetiker zur Furunkulose und auf die größere Vulnerabilität ihrer Gewebe. Dies läßt sich auch experimentell zeigen; bekanntlich ist es nicht leicht, nach Exstirpation des Pankreas eine reaktionslose Heilung der Laparotomiewunde zu erzielen. Bloch infizierte die Haut von Hunden vor und nach der Pankreasexstirpation mit Hefe und fand, daß die Erkrankung bei den pankreaslosen Hunden viel schwerer verlief. Die Tatsache als solche ist unumstößlich, ein tieferes Eindringen in das Wesen dieser Krankheitsbereitschaft gelang bisher noch nicht.

Wie aus der Beleuchtung des Diathesenbegriffes durch die zusammenfassenden Referate von His, Pfaundler und Bloch hervorgeht, handelt es sich bei den Diathesen nicht um scharf umschriebene Krankheitsbilder, sondern vielmehr um eine auf ungemein mannigfaltigen, bisher noch schwer definierbaren Faktoren ruhenden Krankheitsbereitschaft; Änderungen in der Funktion des Blutdrüsensystems stellen nur einen solchen Faktor dar; in theoretischer Beziehung möchte ich diesen Faktor aber nicht gering anschlagen; denn wenn man in dem Interesse, das neuerdings der Diathesenbegriff bei den Ärzten gefunden hat, eine Art Wiederbelebung der alten Humoralpathologie sieht und in einer veränderten Blutmischung die Ursache zur Krankheitsdisposition sucht, so gibt das Wenige, das das Studium der Blutdrüsenerkrankungen für die Diathesenlehre geleistet hat, bisher am ehesten eine Vorstellung, wie eine

derartige Veränderung der Blutmischung und die ihr folgende Umstimmung der Gewebe zustande kommen kann.

Endlich noch einige Worte über das **Altern.** Horsley hat zuerst darauf hingewiesen, daß die im Greisenalter auftretenden Veränderungen der Haut und anderer Gewebe, besonders die Vermehrung des Bindegewebes eine gewisse Ähnlichkeit mit denen nach Schilddrüsenexstirpation zeigen und daß andererseits die Lokalisation des Fettansatzes im Alter dem beim Eunuchoidismus ähnlich ist.

In einer ausführlichen Studie hat Lorand den Gedanken vertreten, daß die Degeneration des Blutdrüsensystems hauptsächlich die Ursache des Alterns sei. Für das physiologische Altern möchte ich mich diesem Gedanken nicht anschließen, sondern vielmehr glauben, wie auch Ewald es tut, daß das Blutdrüsensystem wie jedes andere Organ in gleicher Weise an der Altersinvolution partizipiere. Hingegen gibt es ein pathologisches, frühzeitig einsetzendes resp. mit deutlicherer Betonung der Kachexie einhergehendes Alter. Der frühzeitige Senilismus, der sich bei den meisten Ausfallserkrankungen und besonders bei der multiplen Blutdrüsensklerose entwickelt, läßt es mir begreiflich erscheinen, daß Degenerationen im Blutdrüsensystem eine der Ursachen des pathologischen Alterns sein können.

II. Kapitel.

Die Erkrankungen der Schilddrüse.

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die Schilddrüse des Menschen hat Schmetterlingsgestalt. Zwei den Seitenflächen der Trachea und des Kehlkopfes anliegende Lappen werden durch den Isthmus verbunden, welcher sich bisweilen nach oben in den sog. Processus pyramidalis verlängert. Das Gewicht der Schilddrüse beträgt beim Erwachsenen ca. 36—50 g.

Der Isthmus entwickelt sich aus einer unpaaren Ausstülpung an der ventralen Wand der Kopfdarmhöhle. Bei manchen niederen Tierklassen bleibt die Verbindung mit dem Kopfdarm — der Ductus thyreoglossus — erhalten. Hier ist die Thyreoidea eine Drüse mit äußerer Sekretion. Bei den höheren Tierklassen obliteriert der Ductus thyreoglossus frühzeitig. Über die Entwicklung der Seitenlappen sind die Ansichten heute noch geteilt. Sicher ist, daß ein Teil der seitlichen Schilddrüsenanlagen sich durch Ausstülpung aus der medianen entwickelt. Es ist ferner nach den Untersuchungen von Erdheim und Schilder sicher, daß die von der ventralen Wand der 4. Kiementaschen ausgehenden sog. postbranchialen Körper Schilddrüsengewebe bilden können, da in den Fällen von Thyreoaplasie, bei welchen die mediane Schilddrüsenanlage rudimentär bleibt, den indifferenten Resten dieser Körper regelmäßig einige Schilddrüsenfollikel anliegen. Es ist daher nur ungewiß, in welchem Umfang sich unter normalen Verhältnissen die seitlichen Schilddrüsenanlagen an der Bildung der Seitenlappen beteiligen. Zum besseren Verständnis füge ich folgende der Arbeit Maurers entnommene Skizze bei, auf welche auch bei Besprechung der Entwicklung der Epithelkörperchen und der Thymusdrüse verwiesen wird.

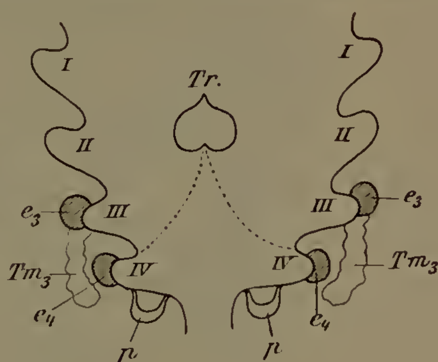


Abb. 3.

Tr = Thyreoidea. I, II, III, IV = Kiementaschen. e_3, e_4 = Epithelkörperchenanlage. p = postbranchialer Körper. Tm = Thymusanlage.

Die Schilddrüsenanlage wandert mit dem Herzen nach abwärts. Längs des ganzen Weges, von der Zungenwurzel bis zur Aorta herab, können sich versprengte Schilddrüsenkeime, akzessorische Schilddrüsen, finden, welche zur Bildung von abnorm gelagerten Kröpfen (Zungenkröpfe, retrosternale Kröpfe usw.) Veranlassung geben können.

Die Thyreoidea ist ausgezeichnet vaskularisiert. Sie besteht histologisch aus mit kubischem oder zylindrischem Epithel ausgekleideten Follikeln, welche größtenteils mit Kolloid gefüllt sind; dieses enthält das spezifische Sekret, welches nach Bedarf, wahrscheinlich durch die Lymphbahnen, in die Zirkulation gelangt. Fr. Kraus bezeichnet daher die Thyreoidea als eine Vorrats-

drüse. Die Schilddrüse zeichnet sich durch einen besonders hohen Jodgehalt aus; bei der Bildung des spezifischen Sekretes wird das Jod an einen Eiweißkörper, das Thyreoglobulin, gebunden.

Die **Krankheiten der Schilddrüse** können wir einteilen in solche, welche ihre Funktion meist nicht wesentlich beeinträchtigen, sondern hauptsächlich lokale Symptome erzeugen, und in solche, deren Hauptsymptome auf einer Änderung der innersekretorischen Funktion beruhen. Zu den ersteren gehören gewisse Formen der **Kröpfe**, der **Tumoren** und **Entzündungen**. Die Kröpfe werden im Kapitel der kretinischen Degeneration besprochen.

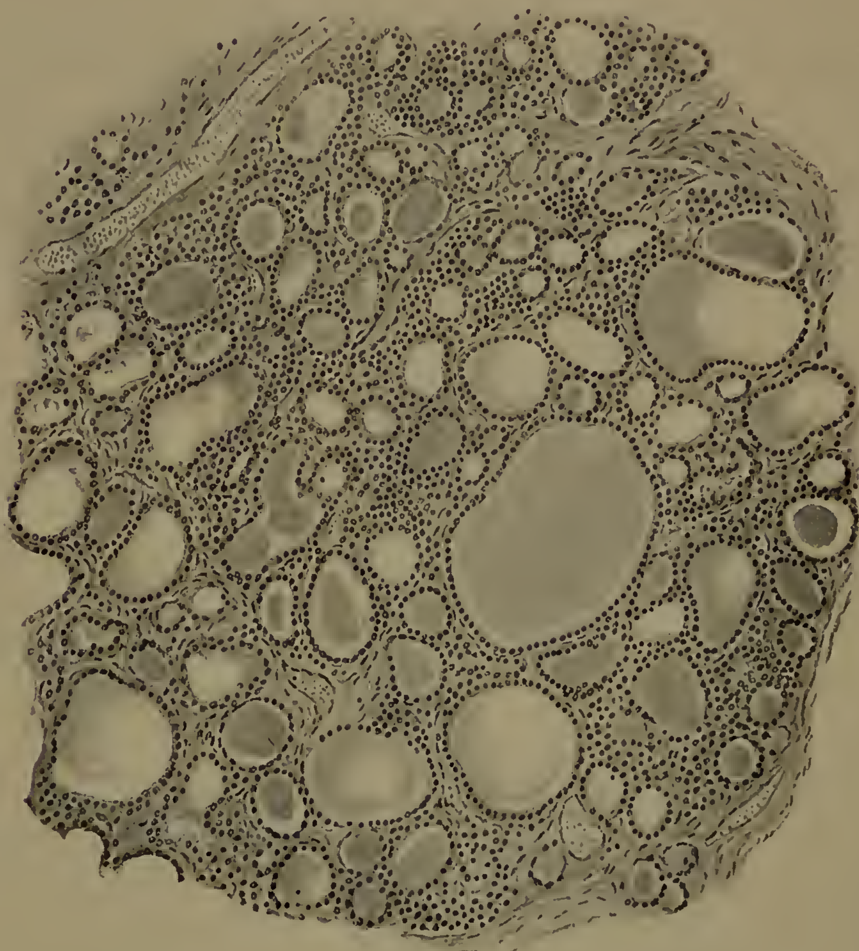


Abb. 4. Normale Schilddrüse mit Kolloidbildung.

Tumoren der Schilddrüse. Unter den Tumoren finden sich am häufigsten Adenome, Karzinome und Sarkome. Auch über das gleichzeitige Vorkommen von Sarkom und Adenom in der Schilddrüse wird berichtet (Saltykow, daselbst Literatur). Die erwähnten Tumoren zeigen alle große Neigung zur Metastasenbildung. Beim Karzinom sind Knochenmetastasen besonders häufig, namentlich in den Schädelknochen und im Sternum, beim Sarkom finden sich häufig Metastasen in den Lungen. Die Metastasen des Schilddrüsenadenokarzinoms können nicht unbeträchtliche Mengen von Jod enthalten. Gierke berichtet von 2 Fällen von Schilddrüsenkarzinom mit jodhaltigen Metastasen in der Wirbelsäule. In dem Falle von Ewald war das allerdings hochgradig zerfallende primäre Adenokarzinom der Schilddrüse jodfrei, die Metastasen in Lungen und Lymphdrüsen waren jodhaltig. Die Beurteilung, ob ein Adenom der Schild-

drüse malign oder benign sei, ist oft sehr schwierig (v. Eiselsberg). Mikroskopisch können Metastasen wie Gallertstrumen aussehen, doch wird die Tatsache der Metastasierung an sich schon als Zeichen der Bösartigkeit angesehen. Überdies zeigen die Metastasen mikroskopisch nicht selten karzinomähnlichen Bau.

Die Tumoren der Schilddrüse verursachen infolge der Nachbarschaft zu vielen wichtigen Organen (Trachea, Ösophagus, Sympathikus, Vagus etc.) nicht selten sehr mannigfaltige Lokalerscheinungen, die hier nicht näher besprochen werden sollen. Sie können aber auch zu Veränderungen in der Schilddrüsenfunktion Veranlassung geben. Ausfallserscheinungen sind verhältnismäßig selten, es kann dann der Fall eintreten, daß die Myxödemsymptome sich spontan zurückbilden, wenn sich Metastasen entwickeln (v. Eiselsberg) oder wenn akzessorische Schilddrüsen zu wachsen beginnen. Dies kann selbst dann eintreten, wenn auch die Metastasen karzinomatös entartet sind. Allerdings fanden sich in einem solchen Falle v. Eiselsbergs in den Metastasen noch mit Kolloid gefüllte Schläuche. Gar nicht so selten kommt es ferner vor, daß sich maligne Tumoren der Schilddrüse basedowifizieren. Sattler stellt 16 derartige Fälle zusammen, von denen 11 Karzinome und 3 Sarkome betrafen, während bei zweien der Charakter nicht zu bestimmen war. Die Basedowsymptome können ev. erst auftreten, wenn sich Metastasen entwickeln (Literatur bei J. Löwy). Es kann also malign verändertes Schilddrüsengewebe nicht nur die normale Funktion der Schilddrüse besorgen, sondern bei rascher Proliferation zu Überfunktionszuständen führen. Die Deutung der Basedowschen Symptome als Hypothyreose (Minnich) ist nicht aufrecht zu erhalten.

Entzündungen der Schilddrüse. Man unterscheidet zwischen Thyreoiditis und Strumitis. Die erstere ist viel seltener, anscheinend zeigt die normale Schilddrüse wenig Neigung zu entzündlichen Prozessen, wie man auch an Tieren experimentell festgestellt hat. Bei der Thyreoiditis ist auch, wie schon Jeanselme betont, der Ausgang in Eiterung viel seltener. Eine leichtgradige Entzündung der Schilddrüse ist sehr oft eine Teilerscheinung akuter Infektionen (Roger und Garnier, Kashiwamura, de Quervain, Sarbach u. a.). Die histologischen Veränderungen, die in Epitheldesquamation und Schwund der Follikel, Hyperämie etc. bestehen, können besonders nach Scharlach und Variola, aber auch nach anderen Infektionskrankheiten nicht unbeträchtlich sein. In der Frühperiode der Syphilis ist Thyreoiditis nicht selten. (Nach Engel-Reimers angeblich in 56% der Fälle.) Bei Tuberkulose und bei schwerem Alkoholismus finden sich oft leichte sklerotische Prozesse. Schwere entzündliche Prozesse in der Schilddrüse sind nach Typhus, Variola, Influenza, Malaria, bei puerperalen Prozessen etc., besonders aber nach Angina und akutem Gelenkrheumatismus beobachtet worden. Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur findet sich bei de Quervain. Die primäre Form der akuten Thyreoiditis, welche nicht in Eiterung übergeht, ist zuerst von Mygind beschrieben und neuerdings von de Quervain in einer gründlichen Arbeit geschildert worden. Der Beginn ist meist plötzlich; unter ausgesprochenen Allgemeinerscheinungen mit Fieber schwillt die Schilddrüse an, wodurch lokale Drucksymptome erzeugt werden können. Heftige nach Ohr und Rachen ausstrahlende Schmerzen stellen sich ein, der Höhepunkt der klinischen Erscheinungen ist meist rasch erreicht und rasch oder mehr lytisch klingen alle Erscheinungen wieder ab. Das histologische Bild der Schilddrüse soll in vieler Beziehung dem einer Basedowschilddrüse ähnlich sein. Über die Erreger ist noch nichts bekannt; therapeutisch kommen nach de Quervain Chinin und Salicyl in Betracht, operativ wird man nur eingreifen müssen, wenn deutliche Fluktuation vorhanden ist.

Die Entzündungen der Schilddrüse führen nicht selten zu ausgesprochenen Funktionsstörungen. In einem Falle von Reinhold traten nach Influenza, in einem Falle von Gilbert und Castaigne in der Rekonvaleszenz des Typhus Symptome des Basedow auf. Bemerkenswert ist ein Fall von de Quervain mit rezidivierendem Gelenkrheumatismus und parallel gehenden Symptomen einer leichten Thyreoiditis und eines Basedow. Apelt berichtet von einem Fall von eitriger Entzündung eines Zungenkropfes. Nach drei Tagen kam eine Thyreoiditis zum Vorschein, nachher entwickelte sich allmählich ein Basedow, der später fast völlig zurückging. Auch die klinisch primären Formen können mit ähnlichen Erscheinungen einhergehen. In dem Fall von Breuer entwickelte sich fast unmittelbar im Anschluß an die akute Thyreoiditis ein typischer Basedow. Wie schon Möbius hervorhebt, wird man diesen Beobachtungen eine gewisse Bedeutung für die Pathogenese des Morbus Basedowi nicht absprechen können.

Chronisch entzündliche sklerosierende Prozesse führen sehr häufig zu Myxödem (s. später).

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß Zufuhr von Jod die Erscheinungen der akuten Thyreoiditis zu steigern pflegt (Dunger). In dem Fall von Himmelheber schloß sich die Thyreoiditis unmittelbar an eine gynäkologische Operation an; es trat unter hohem Fieber Tachykardie, akute Herzdilatation und unter Delirien ein rascher Schwund der bestehenden Struma ein, worin Himmelheber eine Wirkung des aus dem Jodcatgut resorbierten Jods sieht.

Die zweite Gruppe von Krankheiten, bei welchen die Änderung der innersekretorischen Tätigkeit der Schilddrüse im Vordergrunde steht, läßt sich in Krankheiten mit Steigerung und solche mit Herabsetzung resp. Ausfall der Funktion einteilen. Ich beginne mit den ersteren, weil sie am besten geeignet sind, eine Vorstellung von der normalen Funktion der Schilddrüse zu geben.

a) Der Morbus Basedowi — Die Hyperthyreose.

Synonyma: Graves' disease, Morbo di Flajani, Goître exophthalmique.

Historisches. Im Jahre 1840 hat v. Basedow zuerst drei Fälle der nach ihm benannten Krankheit ausführlich beschrieben. Von seinen Vorgängern ist besonders Graves zu erwähnen, der schon 1835 Fälle von der in Rede stehenden Erkrankung beschrieb, welche er zur Hysterie in nahe Beziehung brachte. Seit v. Basedow haben die Anschauungen über diese Krankheit große Wandlungen erfahren. Die französische Schule faßte sie als Neurose auf; erst Möbius hat 1886 eine krankhaft gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse als Ursache angenommen und auf den Gegensatz, der zwischen dieser Krankheit und dem Myxödem besteht, hingewiesen.

Begriffsbestimmung. Unter Morbus Basedowi versteht man heute eine Erkrankung, welche hauptsächlich durch die abnorm gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse hervorgerufen wird. Diese geht fast immer mit einer Vergrößerung und erhöhten Blutfülle der Schilddrüse einher und führt neben eventuellen durch die Vergrößerung bedingten Lokalsymptomen zu einer großen Anzahl sehr mannigfaltiger Erscheinungen, von denen die kardiovaskulären Symptome, besonders die Tachykardie, ferner die bekannten Augensymptome, der Tremor und die Steigerung der Stoffwechselvorgänge am wichtigsten sind. Die meisten Erscheinungen sind durch einen erhöhten Erregungszustand in den vegetativen Nerven zu erklären. Regelmäßig und sehr mannigfaltig ist die

wahrscheinlich größtenteils sekundäre Beteiligung anderer Blutdrüsen. Das Syndrom, welches entsteht, hängt daher nicht nur vom Grad der Überfunktion, sondern auch von der Konstitution des betreffenden Individuums resp. von der Reaktionsfähigkeit seines Blutdrüsen-Apparates ab. Die Ursache der Hyperthyreose ist heute noch nicht bekannt. Es besteht die Möglichkeit, daß sie zentral bedingt ist und daß manche Basedowsymptome dem Hyperthyreoidismus koordiniert sind.

Vorkommen. Die Basedowsche Krankheit ist ziemlich ungleichmäßig verbreitet. Eine sorgfältige Zusammenstellung über ihr Vorkommen findet sich bei Sattler. Die meisten daraufhin gerichteten Untersuchungen, die sich zum Teil auf ein sehr großes Beobachtungsmaterial stützen, stimmen darin überein, daß die klassische Form der Basedowschen Krankheit in Gegenden, in denen der Kropf endemisch ist, verhältnismäßig nur selten vorkommt. Ich erwähne nur die Angaben von H. Bircher, Fr. Kraus und W. Scholz. In Deutschland z. B. finden sich die typischen Fälle von Basedowscher Krankheit viel häufiger in den nördlichen Gegenden, besonders stark scheint sie in den russischen Ostseeprovinzen vorzukommen (Kroug). Die Basedowsche Krankheit ist beim weiblichen Geschlecht viel häufiger als beim männlichen. In Sattlers Zusammenstellung finden sich unter 3800 Fällen 3210 weibliche. Im Kindesalter ist die Basedowsche Krankheit nicht sehr häufig (nach Sattler unter 3477 Fällen 184 bei Kindern unter 15 Jahren). Morbus Basedowi bei Säuglingen scheint sehr selten zu sein. White Clifford berichtet über einen Fall. Die Mutter des Kindes hatte schon früher ein Kind mit Basedowsymptomen zur Welt gebracht. Bei dem beschriebenen Fall bestand Exophthalmus und eine Struma, die mikroskopisch ein der typischen Basedowstruma sehr ähnliches Bild darbot. Familiäres Auftreten der Basedowschen Krankheit ist nicht allzu selten. E. Frey berichtet über eine Familie von 5 Gliedern, von denen 4 an Morbus Basedowi litten. Österreich berichtet sogar über eine Familie, in der 10 Mitglieder von Basedowscher Krankheit befallen waren. In den Familien Basedowkranker finden sich nicht selten mehrfach mitigierte Hyperthyreosen oder Hypothyreosen. Außerdem kommen häufig Neurosen des vegetativen Nervensystems, Diabetes mellitus und ev. Psychosen vor. Den Stammbaum einer solchen Familie teilt Grober mit.

Endlich sei noch erwähnt, daß die Krankheit bei Tieren (Hunden, Rindern, Pferden) ganz vereinzelt beobachtet wurde.

Symptomatologie. Die krankhafte Veränderung kann sich sowohl in einer vorher normalen als auch in einer kropfig entarteten **Schilddrüse** entwickeln. Die Schilddrüse nimmt an Volumen zu, ist dann von weich elastischer Konsistenz, sie wird durch Erweiterung der vorhandenen Gefäße oder auch durch Neubildung von solchen sehr blutreich und zeigt unter Umständen Expansivpulsation und häufig mit der Intensität der Basedowschen Erscheinungen parallelgehende Volumschwankungen; in manchen Fällen kann die anscheinend nicht vergrößerte Schilddrüse durch willkürlich herbeigeführte Steigerung des intrathorakalen Druckes tastbar werden (Fr. Kraus). In akuten Fällen von Basedow kann die Schwellung der Schilddrüse gewissermaßen über Nacht eintreten und ev. zu Atembehinderung führen. Sie kann aber ebenso rasch wieder abschwellen (Trousseau, Möbius u. a.). Meist hört man durch das aufgesetzte Stetoskop mit der Herzaktion synchrone Gefäßgeräusche (Guttmann). Die aufgelegte Hand fühlt ein deutliches Schwirren; durch Druck kann man die Schilddrüse verkleinern. Die Vergrößerung der Schilddrüse ist ein sehr häufiges Symptom, doch gibt es sicher auch Fälle mit deutlichen Erscheinungen von Hyperthyreose, bei welchen eine Vergrößerung der Schilddrüse kaum nachweisbar ist. Bei längerem Bestand der Krankheit wird die Konsistenz der Drüse derber.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt neben vermehrter Vaskularisation reichliche Neubildung von epithelialen Zapfen und Drüsenschläuchen, welch letztere oft von massenhaft desquamierten Epithelzellen angefüllt sind, daneben findet sich Einlagerung lymphoider Zellen (Gibson, Greenfieldt, F. Müller, Lubarsch u. a.). Andere Autoren (Farner u. a.) fanden weniger typische Veränderungen, doch weist Askanazy mit Recht darauf hin, daß die abweichenden Befunde von Fällen aus Kropfgegenden stammen; es ist daher anzunehmen, daß sich in diesen Fällen die Basedowveränderungen in bereits kropfig degenerierten Schilddrüsen entwickelt haben. Kocher bezeichnet

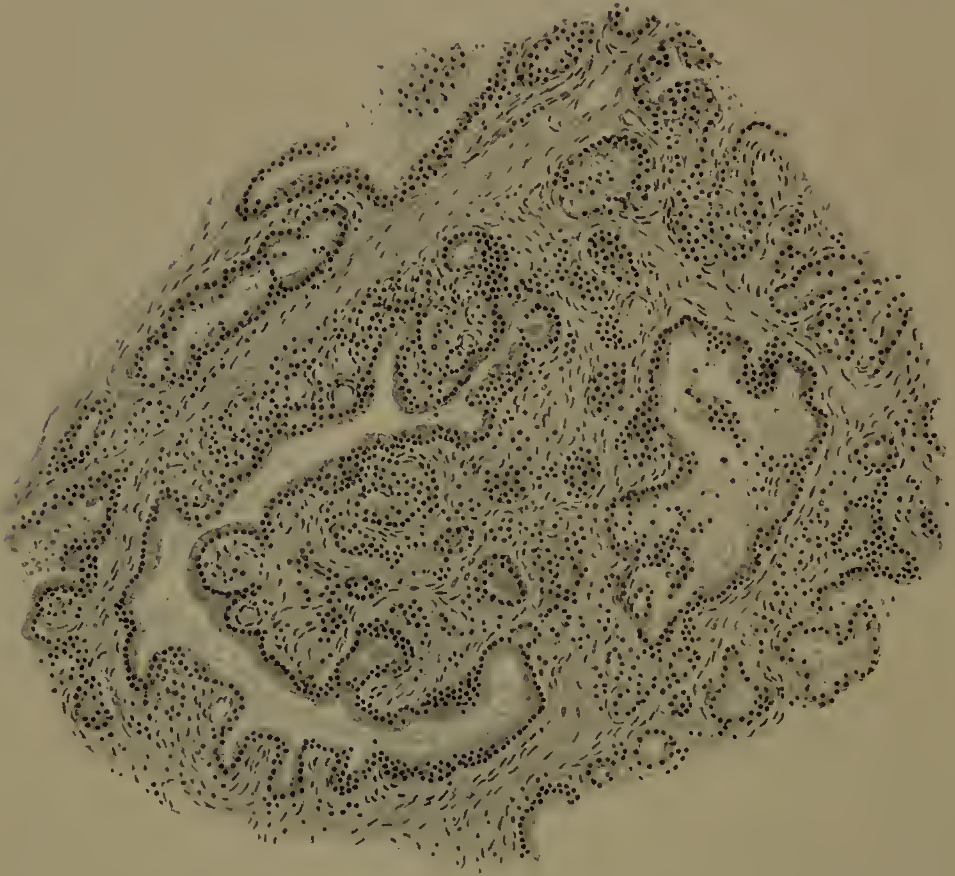


Abb. 5. Basedowstruma.

die typische Basedowstruma als eine Struma hyperplastica parenchymatosa teleangiectodes; sie enthält gewöhnlich kein Kolloid und ist meist jodarm.

Entwickelt sich die Basedowische Veränderung in einer vorher kropfig entarteten Schilddrüse, so entstehen natürlich die verschiedenartigsten Bilder. Immer finden sich in solchen Strumen aber Inseln von Gewebe, welches histologisch der echten Basedowstruma sehr ähnlich ist.

Unter den **kardiovaskulären** Symptomen steht die Tachykardie im Vordergrund. Meist besteht daneben eine besondere Labilität des Pulses. Es kann vorkommen, daß bei völliger Ruhe der Puls nur wenig über der Norm liegt, während geringe psychische oder körperliche Emotionen ihn ungewöhnlich in die Höhe treiben. Ferner besteht Verstärkung der Herzaktion und Herzklopfen. Die Patienten fühlen das Herz „bis in den Hals hinauf" schlagen. Der Herzstoß ist dann verstärkt und verbreitert, die Brustwand wird stark erschüttert. Sehr oft besteht Verbreiterung der Herzdämpfung, welche häufiger auf Herzdilatation als auf Hypertrophie des Herzmuskels beruht. Häufig bestehen systo-

lische akzidentelle Geräusche. Alle Erscheinungen am Herzen zeigen oft große, mit dem übrigen Krankheitsverlauf parallelgehende Schwankungen. Die Karotiden und die Schilddrüsenarterien pulsieren in den vollentwickelten Formen oft sehr stark, eine Erscheinung, die diesen Fällen ein eigenes Gepräge gibt. In besonderen Fällen kommt es zum penetrierenden Venenpuls an der Schilddrüse oder zu pulsatorischer Erschütterung des Kopfes (Mussetsches Zeichen) oder zum Netzhautpuls (Becker). Auch starkes Klopfen der Bauchaorta, Leberpuls und Milzpuls wurde beobachtet (C. Gerhardt). Im Gegensatz zur gesteigerten Herzaktion und der stürmischen Pulsation am Hals ist der Radialpuls oft nur klein und weich und der Blutdruck nicht erhöht oder sogar leicht herabgesetzt (Spiethoff, Donath). Erhöhung des Blutdrucks ist verhältnismäßig selten. Es besteht daher ein abnormes Gefälle vom Zentrum zur Peripherie (Fr. Kraus), welches durch die abnorme Schlaffheit des Gefäßtonus in den peripheren Gefäßen erklärlich ist. Schon den früheren Beobachtern (Graves, Stokes, Hirsch, Trousseau u. a.) war diese Gegensätzlichkeit zwischen der gesteigerten Herztätigkeit, wie sie sich am Herzen und den Halsgefäßen dokumentiert, und der verhältnismäßig geringen Füllung der peripheren Arterien aufgefallen. Auf den geringen Tonus der peripheren Gefäße weist auch die oft zu beobachtende Rötung des Gesichtes, der Ohren, der Fingerspitzen und Nagelbetten hin (A. Kocher).

Soweit die klinische Beobachtung. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Schilddrüsensekretes auf den kardiovaskulären Apparat liegen in großer Anzahl vor, doch konnte eine Einigung bisher nicht erzielt werden. Oliver und Schäfer, Fenyvessy, Haskovec u. a. fanden nach intravenöser Einverleibung von Schilddrüsensaft Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung. Andere Untersucher fanden keine Wirkung oder Pulsbeschleunigung. Die verschiedenen Tierspezies verhielten sich verschieden. v. Cyon fand, daß Jodothyrin bei der Katze tonussteigernd auf Vagus und Depressor wirkt. v. Cyon und Oswald fanden dasselbe vom Jodthyreoglobulin, während jodfreies Thyreoglobulin unwirksam ist. Auch Asher und Flack fanden eine Steigerung der Erregbarkeit des Nervus depressor. v. Fürth und Schwarz halten die depressorische Wirkung der Extrakte nicht für die Schilddrüse spezifisch, sondern beziehen sie auf den Gehalt an Cholin. Die Differenzen in den Resultaten erklären sich wahrscheinlich daraus, daß bei der intravenösen Einverleibung von Schilddrüsenextrakten auch andersartige den kardiovaskulären Apparat beeinflußende Substanzen einverleibt werden, die mit dem spezifischen Sekret der Schilddrüse nichts zu tun haben. Durch Thyreoideafütterung läßt sich bei Menschen nach den Untersuchungen von Falta, Newburgh und Nobel in den meisten Fällen eine Erhöhung des Blutdruckgefälles vom Zentrum zur Peripherie erzielen, wie man es beim Morbus Basedowi beobachtet. Es findet sich Tachykardie, Gleichbleiben des Blutdrucks an der Brachialis (Blutdruckmessung nach Riva-Rocci) und Sinken des Blutdrucks an der Peripherie (Blutdruckmessung nach Gärtner) [1]). Bei sehr großen Dosen von Thyreoidin läßt sich ein bedeutendes Absinken des Blutdrucks erzielen (Pilcz). Durch die Erhöhung des Gefälles wird die Geschwindigkeit des Blutkreislaufes erhöht, wodurch am besten dem gesteigerten Sauerstoffbedarf entsprochen wird.

Die Tachykardie ist eine Folge der Akzeleransreizung, der geringe Tonus der peripheren Gefäße wohl eine Reizung der Vasodilatatoren, die Erweiterung der Schilddrüsengefäße wohl die Folge einer Reizwirkung des Nervus depressor, da Reizung der Depressorwurzel Steigerung des Blutstroms in der Schilddrüse hervorruft (v. Cyon). Auch Asher und Flack fanden, daß die Erregbarkeit

[1]) Eine Ausnahme hievon zeigen nur die Diabetiker, welche Blutdrucksteigerung zeigen (Siehe das Kapitel über das Pankreas).

des Nervus depressor durch das innere Sekret der Schilddrüse gesteigert wird. Die Steigerung des Blutstroms begünstigt die Mehrausfuhr von Sekret, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht. Vielleicht ist am Zustandekommen der kardiovaskulären Symptome (Tachykardie) auch eine sekundäre Steigerung der Tätigkeit des chromaffinen Gewebes resp. eine größere Empfindlichkeit sympathischer Erfolgsorgane gegen Adrenalin mitbeteiligt. Tatsache ist, daß man durch gleichzeitige Injektion von Schilddrüsensekret und Adrenalin Aktionspulse auch beim Tier erzeugen kann (Kraus und Friedenthal), deren Entstehung v. Cyon auf gleichzeitige Reizung von Vagus und Sympathikus bezieht, und daß nach Asher und Flack das Schilddrüsensekret die Wirksamkeit des Adrenalins erhöht.

Die **Augensymptome** können in verschieden intensiver Weise ausgebildet sein. Oft ist nur ein leicht erhöhter Glanz des Auges da und erst eine genaue Untersuchung weist das Bestehen von Veränderungen nach, in anderen Fällen kommt es zu jenen auffallenden Veränderungen, welche Möbius treffend mit dem durch höchstes Entsetzen hervorgerufenen Gesichtsausdruck vergleicht. Als Beispiel führe ich folgenden Fall an:



Abb. 6. Klaffen der Lidspalten bei Morb. Basedowi.

Beobachtung I: Anna K., 26 Jahre, seit ungefähr zwei Monaten Herzklopfen, Aufregungszustände, Stechen in der Herzgegend, Schweiße, Tremor und Zunahme des Halses.

Die Weite der Lidspalten ist deutlich, Protrusio gering, seltener Lidschlag, Schilddrüse diffus vergrößert, weich elastisch. Gefäßgeräusche, Tachykardie bis 361, Blutdruck (Riva-Rocci) 100, Temperatursteigerungen bis 37.7, alimentäre Glykosurie negativ.

In manchen Fällen findet die Entwicklung der Augensymptome ganz allmählich statt. In anderen Fällen kann in wenigen Tagen, ja über Nacht, die erschreckende Veränderung auftreten. Es ist zwischen Protrusio und Weite der Lidspalten zu unterscheiden. In vollentwickelten Fällen sind allerdings beide Symptome meist gleichzeitig vorhanden. Die Protrusio bulborum ist aus der folgenden Abbildung gut zu ersehen.

Beobachtung II: I. K. 50jährig, der Morbus Basedowi besteht schon seit ca. 10 Jahren. Tachykardie, Schweiße, früher profuse Diarrhöen, Tremor, früher starke Abmagerung und hochgradige Nervosität, in letzter Zeit Allgemeinbefinden besser, schon seit Jahren ein stationärer Zustand.

Die Protrusio bulborum wurde von manchen Autoren durch eine vermehrte Füllung der Orbitalgefäße erklärt. Die raschen Schwankungen in der Intensität, die die Protrusio bulborum bei manchen Patienten zeigt, haben zu dieser Annahme geführt. Die wesentlichste Ursache ist aber ein abnormer Tonus des sympathisch innervierten Landströmschen Musculus palpebralis. Die

Protrusio läßt sich auch experimentell durch elektrische Reizung des Halssympathikus hervorrufen (Claude Bernard). Die Protrusio kann so hochgradig sein, daß es zur Luxatio bulbi kommt. Bei alten Basedowfällen wird sie definitiv und ist dann durch vermehrte Einlagerung retrobulbären Fettgewebes bedingt. Hingegen beruht das Klaffen der Lidspalten (Dalrymple-Stellwagsches Zeichen) auf vermehrter Öffnungsspannung des Auges (L. Bruns),



Abb. 7. Protrusio bulborum bei Morb. Basedowi.

also auf einem abnormen Tonus des Nervus oculomotorius und ist daher nach Eppinger und Heß als ein Zeichen autonomer Reizung aufzufassen.

Der Exophthalmus kann auch einseitig sein. Eine Verwechslung mit einseitiger Sympathikusaffektion soll durch Beachtung der Pupillenweite vermieden werden können, letztere soll nämlich bei Morbus Basedowi keine Differenzen zeigen, doch hat Roasenda drei Basedowfälle mit unilateralen Augensymptomen beschrieben, bei einem dieser Fälle blieben diese Sym-

ptome stets auf die eine Seite beschränkt. Der einseitige Exophthalmus geht bisweilen mit einseitiger Schilddrüsenschwellung einher, und zwar sowohl mit gleichzeitiger wie auch gekreuzter Schilddrüsenschwellung. Eine Zusammenstellung einschlägiger Fälle findet sich bei Worms und Hamant.

Auf einem vermehrten Tonus des Musculus levator palpebrarum beruht das von Gräfesche Symptom, das darin besteht, daß bei langsamer Senkung des Blickes das obere Augenlid zurückbleibt und nur ruckweise folgt, wodurch die weiße Sklera am oberen Kornealrand sichtbar wird. Das v. Stellwagsche Symptom besteht in der Seltenheit und Unvollkommenheit des unwillkürlichen Lidschlags. Während bei normalen Individuen der Lidschlag drei- bis fünfmal in der Minute erfolgt, kann er bei Morbus Basedowi minutenlang aussetzen.

Die Augenzeichen lassen sich nur schwer experimentell erzeugen, eine Tatsache, die der Auffassung der Basedowschen Krankheit als Hyperthyreose lange Zeit im Wege stand; es ist aber Krauß und Friedental und Hönicke endlich doch gelungen, durch sehr große Thyreoidinmengen Erweiterung der Lidspalten und Exophthalmus, wenn auch nicht in sehr hohem Grade hervorzurufen. In neuester Zeit ist überdies durch Verwendung von Material, das bei der Operation menschlicher Strumen gewonnen wurde, auch typischer Exophthalmus beim Hund erzielt worden (Lampé, Liesegang, Klose und Baruch). Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch der Fall von Nothafft, bei dem nach übermäßigen Gebrauch von Schilddrüsentabletten eine ausgesprochene Protrusion sich entwickelte.

Das Möbiussche Symptom endlich besteht in einer Konvergenzschwäche: beim Fixieren des nahegehaltenen Fingers weicht ein Auge ab, ohne daß Doppelbilder auftreten; vielleicht erklärt sich dieses nicht häufige Symptom aus der fettigen Degeneration der Augenmuskeln, die in schweren Fällen von Morbus Basedowi beobachtet wurde. Auch Augenmuskelparesen und Lähmungen sind beobachtet worden. Kappis beschreibt einen Fall, bei dem der Beginn der Erkrankung 11 Jahre zurücklag; unter allmählicher Zunahme aller Symptome entwickelten sich ausgedehnte Lähmungen der Augenmuskeln und anderer Kopfnerven. Kappis stellt 40 Fälle von Augenmuskellähmungen bei Morbus Basedowi zusammen.

Bisweilen wird bei Morbus Basedowi Tränenträufeln (Berger), bisweilen aber auch vermehrte Trockenheit des Auges beobachtet. Bei hochgradiger Protrusion kann die Cornea verschwären und abfallen, die Linse kann herausfallen und auch der Glaskörper kann absterben. Die sich entwickelnde Panophthalmie kann zum Exitus führen. Staaroperationen pflegen bei Morbus Basedowi ungünstig zu verlaufen (Möbius). In seltenen Fällen wurde Atrophie des Sehnerven beobachtet (auch experimentell durch Schilddrüsenfütterung erzeugt, Birch-Hirschfeld und Nonmbuo Ynvuye), endlich tritt bei Instillation von Adrenalin bisweilen Mydriasis auf (O. Löwi). Die Adrenalinmydriasis wurde auch bei experimentellem Hyperthyreoidismus gefunden (Eppinger, Falta und Rudinger).

Die Augenzeichen gehören zur klassischen Form des Morbus Basedowi. Bei den Formes frustes können sie fehlen oder nur angedeutet sein. In dem folgenden kurz skizzierten Falle fehlten sie vollständig.

Beobachtung III: S. Schm., 56 Jahre, Schuhmacher. Seit ca. 30 Jahren diffuse Vergrößerung der Schilddrüse, Halsumfang 42. Bis vor 6 Monaten dabei völlig gesund. Damals allmähliche Zunahme der Halsweite auf 43 später 44. Dabei Mattigkeit, Schwitzen, Atembeschwerden. Es wurde ihm von seinem Arzt eine Jodkur verordnet, die den Zustand rasch verschlechterte. Starke Atemnot, Herzklopfen, starker Tremor, heftige Schweiße und profuse, wässerige Diarrhoen, 10 bis 12 täglich, Körpergewichtsabnahme um 18 kg.

Hochgradig abgemagert. Haut feucht. Augensymptome nicht vorhanden. Beide Lappen der Schilddrüse stark vergrößert, der linke etwas härter. Pulsation. Gefäß-

geräusche schwach. Perithyreoidale Lymphdrüsen palpabel. Herzschatten röntgenologisch auf 13 cm verbreitert, Aortenschatten auf 6 cm, Tachykardie (110—130), Leukocyten 8500, davon nur 33,3 % Neutroph. Leichter Tremor, Schweiße. (Abb. 8.)

Von Veränderungen der **Atmungsorgane** wäre vorerst zu erwähnen: Klangloswerden der Stimme (Trousseau), ferner Kratzen im Hals und quälender Reizhusten. Das Kratzen im Hals ist auch bei künstlichem Thyreoidismus beobachtet (Nothafft). Den Reizhusten hat Pierre Marie zuerst beschrieben. Er fand ihn unter 15 Fällen 12 mal. Dieses Symptom kann sehr quälend sein und als Frühsymptom einsetzen. Dabei besteht keine oder nur geringe Expektoration. Von Murray ist in einigen Fällen aber massenhafte Expektoration, eine echte Bronchorrhöe, beobachtet worden, welche er zu den profusen wässerigen Diarrhöen der Basedowiker in Analogie stellt. (Paroxysmaler Erregungszustand autonomer Nerven.) Ferner wäre zu er-

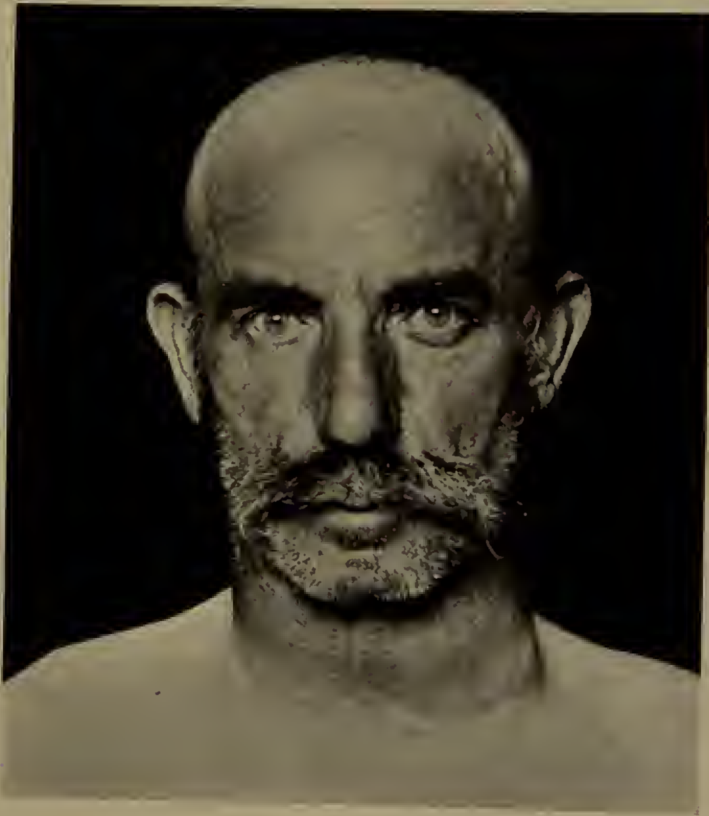


Abb. 8. Fehlen der Augensymptome bei Morb. Basedowi.

wähnen: die Steigerung der Atemfrequenz, die oberflächliche Atmung und der Lufthunger, Symptome, die paroxysmal ev. als Frühsymptome auftreten können, oft aber durch längere Zeit anhalten. Diese Symptome hängen wohl auch mit dem gesteigerten Sauerstoffverbrauch, resp. mit dem Bedürfnis nach rascher Entwärmung infolge der vermehrten Wärmeproduktion zusammen. Das Brysonsche Zeichen — die Kranken sind nicht imstande, bei tiefer Inspiration den Thorax in normaler Weise auszudehnen — hat damit nichts zu tun, sondern beruht wahrscheinlich auf einem Schwächezustand der Respirationsmuskeln infolge der von Askanazy in allen Körpermuskeln gefundenen fettigen Degeneration. Die Beschleunigung und Abflachung der Atmung wurde von Fenyvessy auch experimentell durch Fütterung von Schilddrüsensubstanz bei Hunden erzeugt. Sie blieb nach Durchschneidung der Nervi vagi aus. Die graphische Registrierung der Atmung zeigt bei Basedowikern die Abflachung der Atemzüge und den periodischen Atemstillstand sehr deutlich (erhöhter

Vagustonus, Hofbauer). Eppinger und Heß haben solche Atemkurven besonders bei jenen Basedowikern beobachtet, bei denen Zeichen eines erhöhten Tonus auch in anderen autonomen Nerven vorherrschten.

Zu **den nervösen Symptomen** gehören fast alle Basedowsymptome, da die meisten der Ausdruck von Reizzuständen des vegetativen Nervensystems sind. Von nervösen Symptomen im engeren Sinn ist besonders der Tremor der gespreizten Finger zu erwähnen, der zuerst 1862 von Charcot beobachtet, von Marie später in einer Monographie als ein Haupt- und Initialsymptom beim Morbus Basedowi beschrieben wurde. Nothnagel hat besonders darauf hingewiesen, daß der Tremor sehr schnellschlägig ist. Von der Häufigkeit des Tremors bei dieser Erkrankung geben die Beobachtungen A. Kochers eine Vorstellung. Kocher fand ihn unter 63 Fällen nicht weniger als 60 mal deutlich ausgesprochen. Leichte psychische Emotionen können den Tremor deutlicher hervortreten lassen. Intendierte Bewegungen steigern ihn gewöhnlich nicht. Feiner koordinierte Bewegungen können aber durch starken Tremor gestört oder unmöglich gemacht werden. Sehr starker Tremor kann auch choreatischen Charakter annehmen. In vollentwickelten Fällen befinden sich die Kranken in einem „état de vibration perpétuelle". Der Tremor kann auch die Zunge, Augenlider, Lippen, die unteren Extremitäten, Zwerchfell und Atemmuskeln ergreifen; die Zahl der Schwingungen beträgt ca. 8—9,5 in der Sekunde ebensoviel wie bei Paralysis progressiva und Alkoholismus, während sie beim Tremor senilis und der Paralysis agitans geringer ist. Der Tremor läßt sich experimentell leicht durch Verfütterung von Schilddrüse erzeugen.

Ein ganz gleicher Tremor findet sich überdies auch bisweilen vorübergehend bei Hysterie und Neurasthenie, wie die graphische Registrierung ergeben hat.

Ein ferneres Symptom ist die Muskelschwäche; selbst Paraparese der Beine ist beobachtet worden (Giving way of the le legs). Stern hält sie für hysterisch. Auch vorübergehende Mono- und Hemiplegien sind beobachtet worden. Die Sehnenreflexe sind meist nicht verändert. Nicht selten sind ziehende Schmerzen im ganzen Körper oder nur in den Armen oder Beinen oder in den Schultern und besonders im Nacken. Kocher fand sie in einem großen Teil seiner Fälle. Möbius glaubt nicht, daß sie mit der Hyperthyreose direkt zusammenhängen. Dies ist aber wohl durch die Untersuchungen von Falta, Newburgh und Nobel außer Frage gestellt, da die Schmerzen in zahlreichen Fällen nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz auftraten. Dasselbe gilt auch von den Kopfschmerzen, die bei Morbus Basedowi sehr häufig sind, ja sogar oft initial auftreten und auch bei künstlichem Thyreoidismus häufig vorkommen. Auch die Schlaflosigkeit der Basedowiker kann als initiales Symptom auftreten, in manchen Fällen mit Schwankungen wochenlang andauern und die Kranken stark herunterbringen.

Fast regelmäßig finden sich Veränderungen im **Seelenleben.** Abnorme Erregbarkeit, unmotivierte Heiterkeit, hastige Sprache, rascher Gedankenablauf, Andeutung von Ideenflucht, rascher Stimmungswechsel, schreckhafte Träume; der Charakter verändert sich, die Kranken werden mißtrauisch, jähzornig, launenhaft, auffallend euphorisch, oft tief deprimiert. Möbius vergleicht den Zustand treffend mit einem leichten Rausch, bei dem leicht maniakalische Stimmung besteht und leicht Umwandlung in Depression erfolgt. Lach- und Weinkrämpfe können vorkommen, Kombination mit Hysterie ist nicht selten. Bisweilen kommt es terminal zu Delirien, Verwirrung mit Halluzinationen und Coma.

Der Übergang dieser seelischen Veränderungen in echte Psychosen ist nicht selten. Oft sind es maniakalische Zustände, oft Depressionen, die mehr hervortreten. Auch das Bild der Melancholie kann sich entwickeln. Nach

Sattler gehören unter etwa 150 Fällen der Literatur mehr als 70 dem manisch-depressiven Irresein an. Für die Auffassung dieser Veränderung im Seelenleben ist die Beobachtung wichtig, daß in einzelnen Fällen durch Zufuhr von Schilddrüsentabletten ähnliche Zustände ausgelöst wurden. Aufregungszustände sind beim Thyreoidismus nicht selten. Es sind aber auch Fälle von Thyreoidinintoxikationsirresein beobachtet (Boinet, Parhon et Marbe). Die beiden letzterwähnten Autoren beobachteten zwei Fälle, bei denen nach Einnahme großer Mengen von Tabletten völlige Verwirrung und Halluzinationen auftraten. Mit dem Aussetzen der Schilddrüsenzufuhr verschwanden die Erscheinungen wieder. Instruktiv ist der folgende Fall (Falta, Newburgh und Nobel).

Beobachtung IV: Bei einem 50jährigen Patienten hatten sich vor einem halben Jahr Abmagerung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit eingestellt, verbunden mit psychyscher Depression und Selbstmordgedanken. Es bestand auch Glykosurie. Der Zustand besserte sich allmählich und nach mehrwöchentlichem Aufenthalt auf der Klinik fühlte sich der Patient ganz wohl. Als nun der Patient durch drei Tage Schilddrüsentabletten nahm, stellten sich die psychische Depression und die Selbstmordgedanken wieder ein. Mit dem Aussetzen des Mittels verschwand beides.

Schon Brunet betont, daß die Basedowsche Krankheit nicht mit einer speziellen Psychose einhergehe; da wo es bei ihr zur echten Psychose kommt, ist wohl anzunehmen, daß eine psychopathische Veranlagung bereits dagewesen ist und die Hyperthyreose das auslösende Moment darstellt.

Von Symptomen des **Verdauungstraktus** wäre vorerst der Speichelfluß zu erwähnen. Dieses Symptom tritt oft paroxysmal ev. auch initial auf; seltener ist abnorme Trockenheit des Mundes. Bei den ersterwähnten Symptomen besteht ein erhöhter Tonus der autonomen, bei dem letzterwähnten ein solcher der sympathischen Speicheldrüsennerven (Bildung eines dickflüssigen Sekretes bei Reizung der sympathischen Speicheldrüsennerven, Eckhardt); auch die oft beträchtlich gesteigerte Diurese könnte darauf von Einfluß sein. Auf einen erhöhten Vagustonus weisen auch die meist geringeren Grade von Hyperazidität des Magensaftes hin, die man in seltenen Fällen bei Basedowkranken beobachtet (Eppinger und Heß). Sogar Hyperaziditätskrisen wurden beobachtet (Marañon). Gewöhnlich besteht aber Hypazidität (Wolpe). Besonders wichtige Symptome sind Erbrechen und Diarrhöen (Pierre Marie), weil sie den Kranken stark herunterbringen. Das Erbrechen findet sich nach Sattler in ca. 15% aller Fälle. Es tritt gewöhnlich paroxysmal auf, meist ohne jede Beziehung zur Nahrungsaufnahme, oft ohne jede Übelkeit; es ist, wenn keine Nahrung aufgenommen wurde, meist dünnflüssig; der Paroxysmus kann tagelang andauern, wobei das Erbrechen bis zu 30 mal am Tag erfolgen und geradezu unstillbar sein kann. Es ist meist durch Medikamente nicht zu beeinflussen, es kann ebenso rasch wie es kommt, wieder verschwinden und dann von einer Periode reichlicher Nahrungsaufnahme gefolgt sein. Noch häufiger sind die profusen wässerigen Diarrhöen (nach Sattler in 30% aller Fälle), die meist schmerzlos sind; 20—30 Stühle am Tag können vorkommen. Sie können zu kahnförmiger Einziehung des Leibes wie bei der Cholera führen (Fr. v. Müller). Auch die Diarrhöen sind durch Medikamente kaum zu beeinflussen. In selteneren Fällen wurde Beimengung von Blut beobachtet. Erbrechen und Diarrhöen lassen sich auch im Tierexperiment durch Verfütterung oder Injektion von Schilddrüsensubstanz erzeugen. Beim Menschen genügt bisweilen kurzdauernde Zufuhr von Schilddrüsentabletten, um eine Einwirkung auf den Stuhl zu erzielen. In 2 Fällen beobachteten Falta, Newburgh und Nobel, daß am 3. Tag der Schilddrüsenmedikation der vorher feste und nur einmal täglich erfolgende Stuhl weich wurde, daß die Einschnürung der Haustren verschwand und am 3. Tag zwei weiche Stühle

abgesetzt wurden. Nach Aussetzen der Medikation zeigten die Stühle wieder die frühere Beschaffenheit. Kocher beobachtete einen Fall mit hartnäckiger Obstipation, bei welchem gleichzeitig mit der ziemlich akut einsetzenden Entwicklung des Morbus Basedowi Diarrhöen auftraten. Die Angabe Kochers, daß in keinem der von ihm beschriebenen 63 Fällen von Basedow Obstipation bestand, darf nicht verallgemeinert werden; ich habe mehrere Fälle von Formes frustes mit Obstipation gesehen (s. die Beobachtung V). Möbius faßt die profusen Diarrhöen bei Morbus Basedowi als den Ausdruck des Bestrebens auf, das im Überschuß zirkulierende Schilddrüsensekret auszuscheiden. Es wäre von diesem Gesichtspunkt aus nicht uninteressant die Stuhlgänge auf ihren Jodgehalt zu prüfen. Sicher ist wohl eine hochgradige Steigerung der Sekretion in den Darm anzunehmen. Dies und das paroxysmale Auftreten stimmt zur Auffassung von Möbius. Bei höheren Graden besteht wahrscheinlich daneben leichte entzündliche Schwellung der Darmschleimhaut; wenigstens kann man dies im Tierexperiment beobachten, wo es bei den höchsten Graden des Thyreoidismus auch zu Hämorrhagien in die Darmschleimhaut kommt. Auch eine gesteigerte Sekretion des Pankreassaftes ist nach den Untersuchungen von Balint und Molnár anzunehmen; diese Autoren fanden in den wässerigen Entleerungen abnorm viel tryptisches und diastatisches Ferment. Ob wir in diesen profusen Diarrhöen einen Ausdruck von Vagotonie, wie Eppinger und Heß meinen, sehen dürfen, scheint mir fraglich, da die Vagotonie mit spastischer Obstipation einherzugehen pflegt.

Von den eben beschriebenen profusen Diarrhöen sind die Störungen der Fettresorption, die sich bisweilen beim Morbus Basedowi finden, scharf zu trennen. Adolf Schmidt und H. Salomon haben zuerst je einen Fall beschrieben. Ich habe dann sieben Fälle mitgeteilt, bei denen allen wie im Falle Salomons die Fettspaltung verhältnismäßig gut war, die Störung also hauptsächlich in der Resorption lag. In dem von mir genauer untersuchten Fall enthielt die Trockensubstanz 53% Fett, davon waren 24,7% Neutralfett, 44,2% Seifen und 31,1% Fettsäure. Bisweilen finden sich die Fettstühle nur bei Überlastung des Darms mit Fett (v. Noorden). Neuerdings hat Bittorf einen einschlägigen Fall mitgeteilt. Zwei weitere lasse ich hier folgen.

Beobachtung V: Ad. K., 33 Jahre, Lokomotivheizer, Eintritt in die I. Med. Klinik Dezember 1911. Keine hereditäre Belastung, war immer gesund bis November 1905. Damals Sturz von der Lokomotive, fiel auf die linke Seite, durch 3 Wochen angeblich Blutharn und Fieber. Anfangs auch Bewußtlosigkeit, später heftige Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreiz. Unmittelbar im Anschluß an den Unfall stellten sich Zittern, Herzklopfen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit und Zuckungen in den unteren Extremitäten ein. 8 Tage nach dem Unfall bemerkte der Kranke Vergrößerung des rechten Schilddrüsenlappens. Bald nachher starkes Pulsieren in den Halsgefäßen und ein lästiges Gefühl von Hitze und Brennen der Haut des Halses und des Nackens. Dieser Zustand dauerte seither ohne wesentliche Veränderung an. Patient gibt an, verdrießlich und ärgerlich und menschenscheu geworden zu sein. Seine Muskelkraft habe abgenommen, er ermüde leicht und habe oft ziehende Schmerzen, ferner Kopfschmerzen, Schwindel, bisweilen Erbrechen, sehr heftige Schweiße. Für gewöhnlich leichte Obstipation, von Zeit zu Zeit eine Periode mit täglich 3—4 breiigen Entleerungen von grauer Farbe.

Ziemlich mager, Gesicht besonders aber Haut des Halses und des oberen Teils der Brust brennend rot. Beim Abdecken und bei Erregung verstärkt sich die Rötung. Ausgesprochener Dermographismus. Beim Streichen über die Haut mit dem Stiel des Perkussionshammers entstehen fingerbreite Striemen. Der rechte Lappen der Schilddrüse gleichmäßig vergrößert, ca. apfelgroß. Oberfläche glatt, pralle aber nicht harte Konsistenz, deutliche Pulsation, Gefäßgeräusche. In der Umgebung vergrößerte Lymphdrüsen. Austrittsstellen der Nervi trigemini druckschmerzhaft. Geringe Sympathikusparese rechts. Alle Augensymptome negativ. Röntgenologisch leichte Verbreiterung des Aortenschattens auf 6 und des Herzens auf 12½; Puls 120—140.

Blutdruck nach Riva-Rocci am linken Arm gemessen 140:

nach Gärtner am linken Mittelfinger 85.
bei späteren Messungen:
Riva-Rocci 130—120,
Gärtner 70;
nach 2 Wochen
Riva-Rocci 120—110,
Gärtner 55.
Blut: Erythroc. 5 Millionen
Leukoc. 9200, davon
Neutroph. P. 53,
Lymphoc. 32,
Eosin. 1,
Gr. Mono. 14.
Mehrere spätere Blutuntersuchungen ergeben gleiche Resultate.
Alimentäre Glykosurie (100 g Dextrose): 4,24 g Zucker.

Die Stühle zeigen häufig Fettglanz und graue Farbe. Nach 250 g Hafer und 300 g Butter typische Fettstühle. Die mikroskopische Untersuchung zeigt wenig Neutralfett, aber massenhaft Seifenschollen und Fettnadeln.

Profuse Schweiße, von denen das Bettzeug ganz durchnäßt wird. An den Fußsohlen entstehen öfters erbsen- bis bohnengroße mit rein seröser Flüssigkeit gefüllte Blasen, die bersten, so daß die Kutis frei liegt.

Starker Tremor der Hände, der sich bei Bewegungen intensiv verstärkt.
Untersuchung des Grundumsatzes (Dr. Bernstein)

CO_2	O_2	R. Qu.	pro kg Körpergewicht CO_2	pro kg Körpergewicht O_2
237,6	289,0	0,804		
220,2	293,0	0,741	3,25	4,17
230,1	296,5	0,776		

Der Grundumsatz ist also etwas gesteigert.

Ergebnis: forme fruste des Basedow nach Trauma mit allen wichtigen Symptomen (Tachykardie, Schweißen, Tremor, Umsatzsteigerung, Mononukleose) mit Ausnahme der Augensymptome. Dazu gesellen sich Fettstühle und alimentäre Glykosurie.

Beobachtung VI: A. Schr. 33jährige Frau, Eintritt in die Beobachtung 9. I. 1913. Vater war sehr nervös und leicht erregbar. Menstruation vom 14. Lebensjahr an regelmäßig alle vier Wochen, 4—8 Tage dauernd, nicht schmerzhaft. Vor 7 Jahren luetische Infektion, nachher halbseitige Kopfschmerzen, vor einem Jahr Doppeltsehen. 2 Partus, die Kinder sind sehr nervös, 2 Abortus, einer vor der Infektion, ein zweiter nachher. Seit 3 Monaten Menstruation sehr spärlich.

Das jetzige Leiden begann vor 3 Monaten. Zuerst Schlafsucht und heftige Kopfschmerzen, dann hochgradige Palpitationen, Atemnot, profuse Schweiße, heftiges Zittern in Händen und Füßen, Aufregungszustände, bisweilen Erbrechen, hat seit 3 Monaten um 10 kg abgenommen, der Hals wurde dicker, die Augen traten seit 6 Wochen hervor. In den ersten Wochen täglich 5—6 Stühle von normaler Konsistenz, aber weißgrauer Farbe.

Exophthalmus deutlich, aber nicht stark. Schilddrüse diffus vergrößert, deutlicher Tremor, hochgradige Tachykardie.

Blutdruck: Gärtner 95, Riva Rocci 135.

Leucoc. 5500 (davon 55 Neutro. P. und 1% Eos.).

Alimentäre Glykosurie positiv (bei 100 g D 0,57, bei 50 g D 2,4 g, bei 30 g D 0).

Fettüberlastung führt jetzt nicht mehr zu Fettstühlen. Keine Diarrhöen mehr.

Die Fälle mit Fettstühlen scheinen alle gewisse Eigentümlichkeiten zu zeigen. Es handelt sich anscheinend fast immer um Formes frustes mit fehlenden oder gering entwickelten Augensymptomen. Ferner ließen sich bisher bei allen Fällen latente Störungen im Kohlehydratstoffwechsel nachweisen. Bei drei Fällen brach die Krankheit nach einem Trauma aus. Für eine nahe Beziehung von thyreogener Glykosurie und Fettstühlen spricht auch die Beobachtung, daß beide Störungen sich gleichzeitig spontan oder nach therapeutischem Eingreifen (Röntgenbestrahlung) zurückbildeten. Es ist nicht unmöglich, daß beide durch eine Hemmung der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas zustande kommen. Allerdings muß noch dazu eine direkte Wirkung des im

Überschuß produzierten Schilddrüsensekretes auf die Darmschleimhaut angenommen werden, da ja beim Diabetus mellitus gewöhnlich die Resorptionsfähigkeit des Fettes vollständig normal ist. Ich sehe natürlich von den Fettstühlen in Fällen von Diabetes mellitus mit Verschluß des Pankreasganges ab, bei denen bekanntlich die Störung in der Spaltung des Neutralfettes stark hervortritt. Die früher erwähnten Beobachtungen von Balint und Molnár lassen sich nicht, wie diese Autoren glauben, gegen meine Annahme verwenden, da es sich dort um wässerige Diarrhöen handelte, die mit den Fettstühlen nichts zu tun haben und meist bei anderen Formen der Basedowschen Krankheit vorkommen. Ich habe bisher nur einen Fall mit Fettstühlen gesehen, bei welchem früher profuse Diarrhöen bestanden haben.

Die Untersuchung des **Blutes** bei Morbus Basedowi ergibt gewöhnlich normale Zahlen für die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin. In Fällen, wo eine Verminderung vorhanden ist, soll nach den Untersuchungen von Rossin und Jellinek der Eisengehalt verhältnismäßig stark herabgedrückt sein. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist in den meisten Fällen verzögert. Kottmann und A. Lidsky fanden unter 37 Fällen die Verzögerung in 78,3%, bei 5,4% war sie normal, bei 16,2% beschleunigt. Da, wo sie verzögert war, näherte sich nach der Operation die Gerinnungsfähigkeit normalen Verhältnissen. Auch beim experimentellen Hyperthyreoidismus findet sich Verzögerung (Kostlivý). Aus diesen Verhältnissen erklärt sich, daß bei Operationen an Basedowkranken die Blutstillung oft schwierig ist. Nach Kottmann wirkt das Serum Basedowkranker beschleunigend auf die Autolyse; auch soll der Gefrierpunkt tiefer liegen als unter normalen Verhältnissen. Fr. Kraus und Friedenthal fanden das Blutserum von Basedowkranken mydriatisch wirksam. A. Fränkel fand eine verstärkte Wirkung auf die Wellenbewegung des überlebenden Kaninchenuterus. Einen sicheren Schluß auf eine bestehende Adrenalinämie lassen diese Befunde bisher nicht zu (O'Connor, Falta, Fleming). Es sind daher die weitgehenden Schlüsse, die Kostlivý aus diesen Befunden über die sympathikotonisierende Komponente des Schilddrüsensekretes gezogen hat, rein hypothetisch. Von großer Bedeutung ist die von Th. Kocher zuerst beschriebene Veränderung der Leukocytenformel. Es besteht meist geringe Leukopenie und fast regelmäßig auch in den Frühstadien Mononukleose. Die Angaben Kochers sind von zahlreichen Autoren (Caro, Ciuffini, Gordon und v. Jagič, Roth, Bühler, Kappis, van Lier, Kostlivý, Turin u. a.) bestätigt worden. Die Mononukleose findet sich auch bei den Formes frustes; aber auch bei Struma ohne Basedowische Erscheinungen ist sie häufig (Müller. Ch. Kappis, van Lier u. a.). Fälle von Basedow mit fehlender Mononukleose scheinen zu den großen Ausnahmen zu gehören (Kostlivý, Roth, Borchardt, eigene Beobachtungen). Als Beispiel diene der folgende Fall.

Beobachtung VII: A. C., 21jähriger Student. Seit ca. 6 Wochen rasche Vergrößerung der Schilddrüse. Früher 39 cm, jetzt 42 cm Halsumfang. Tachykardie, Puls labil, Schweiße, Tremor, Stuhl von jeher träge, auch jetzt. Diffuse Vergrößerung der Schilddrüse, Konsistenz weich, Pulsation der Karotiden. Keine Augensymptome. Spitzenstoß verbreitert und verstärkt. Im Harn Spuren von Zucker, nach Überlastung (2 Semmeln, 4 Stück Zucker) 2%. Blutuntersuchung:

Leukocyten 7000, davon
Neutroph. 68,6
Lymphoc. 25,3,
Mono. 4,6,
Eos. 1,5.

Nach mehreren Monaten wesentliche Besserung aller Erscheinungen, hohe Toleranz für Kohlehydrate.

Es scheint mir aber große Vorsicht geboten, wenn man bei Fällen von Basedowscher Krankheit das Blutbild als normal bezeichnen will, da die Ver-

änderungen des Blutbildes ebenso wie alle anderen Basedowsymptome großen Schwankungen unterliegen. Dies illustriert der folgende Fall.

Beobachtung VIII: R. Fl., 35jährige Frau, Eintritt in die Beobachtung am 12. XII. 1912. Anscheinend keine hereditäre nervöse Belastung. Erste Menses im 11. Lebensjahr; reichlich, regelmäßig, 3tägig vierwöchentlich. 5 normale Geburten. Vor 3 Jahren ein Abortus im 2. Monat. Seither Entwicklung der Basedowschen Krankheit. Seither auch Menses mit stärkeren Beschwerden, besonders Kreuzschmerzen einhergehend. Die Blutung aber geringer. Zuerst entwickelte sich der Exophthalmus, ihr Gesicht nahm einen schreckhaften Ausdruck an, auf den sie ihre Bekannten aufmerksam machten, sie fühlte sich sonst ganz wohl, der Augenarzt stellte die Diagnose Basedowsche Krankheit. Erst einige Monate nachher stellten sich wässerige Diarrhöen, Herzklopfen, Atemnot, Nasenbluten, Kopfschmerzen, rheumatoide Schmerzen in den Extremitäten, Mattigkeit, Schwindelgefühl und außerordentliche psychische Erregbarkeit ein; der Zustand verschlechterte sich allmählich; nur im vorigen Sommer vorübergehend Besserung. Dazu kam noch Schlaflosigkeit, Schweiße, Wadenkrämpfe, beim Lesen stellen sich nach kurzer Zeit Druck und Schmerzen in Stirn und Augen ein, auch vorübergehend starker Tränenfluß. Der Appetit sehr wechselnd, manchmal Heißhunger, manchmal Anorexie.

Deutliche Protrusio, Gräfesches Symptom deutlich positiv, Möbiussches Symptom deutlich positiv, Löwisches Symptom deutlich positiv. Tachykardie äußerst wechselnd, Puls zwischen 80 und 150 schwankend. Subjektiv ziemlich starke Beschwerden, starker Haarausfall, Neigung zu Temperatursteigerungen leichteren Grades. Starke Schweiße, sehr wechselnd. Schilddrüse diffus vergrößert (rechter Lappen etwas mehr als linker), weich, deutlich pulsierend, deutliches Schwirren fühlbar, gefäßdiastolisches Geräusch über derselben.

Alimentäre Glykosurie (200 g D) negativ.

Blutdruck: Riva Rocci 130, Gärtner 85, diese Differenz wird bei mehrfacher Untersuchung regelmäßig gefunden.

Im Beginn der Beobachtung finden sich alle die geschilderten Symptome, nur ist die Tachykardie sehr gering und der Tremor an den Händen kaum nachweisbar.

Die Blutuntersuchung ergibt jetzt:

Leukoc. 8000, davon
Neutroph. P. 70 %,
Eos. 2,
Lympho. 21,
gr. Mono. 7.

Später verschlechterte sich der Zustand, die Pulszahl stieg bis 130 an, der Tremor wurde deutlich, die Blutuntersuchung ergab jetzt 9000 Leukocyten, davon

Neutro. P. 60,
Eos. 2,
Lympho. 27,
gr. Mono. 11.

Auch die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels ergab zwar immer wesentliche Steigerung, aber beträchtliche Schwankungen (Dr. Bernstein).

So fand sich

	CO_2	O_2	CO_2 pro kg u. M.	O_2 pro kg u. M.	R.Q.
am 12. I.	220,5	280,5	3,82	4,86	0,786
am 15. I.	213,1	270,8	3,67	4,67	0,787
am 16. I.	229,9	316,9	3,96	5,46	0,725
am 19. I.	238,6	284,5	4,11	4,90	0,839

Die Untersuchung der Harnsäureausscheidung ergab: in der ersten Periode 0,45 und 0,37 g U. (am 7. und 8. Tag der purinfreien Kost).

In der 2. Periode:	0,52	3. Tag der purinfreien Kost
	0,78	20 g Natr. nucl. (großenteils erbrochen).
	0,53	
	0,75	200 g Fleisch
	0,61	

In diesem Falle fand sich also trotz ausgesprochener Basedowscher Symptome das Blutbild anfangs normal, erst später traten die typischen Veränderungen im Blut auf. Einen noch eklatanteren Fall beobachtete ich vor kurzem. Hier waren beim Eintritt in die Beobachtung alle typischen Zeichen der Base-

dowschen Krankheit vorhanden. Besonders stark war der Tremor vorhanden. Die Blutuntersuchung ergab 8800 Leukocyten mit 65,8 % Neutrophilen P., 2,2 % Eosinophilen, 0,5 % Mastzellen, 5.5 % Übergangsformen und 26 % Lymphocyten.



Abb. 9. Diffuse Vergrößerung der Schilddrüse bei Basedowscher Krankheit.

Als nach 2 Wochen eine neuerliche Blutuntersuchung vorgenommen wurde, fanden sich 53 % Neutrophile P., 7 % Eosinophile. 0,5 % Mastzellen. 4 % Übergangsformen und 45,5 % Lymphocyten. Das klinische Bild hatte

sich sonst nicht wesentlich verändert. Doch war bemerkenswert, daß einige Tage vor der zweiten Zählung reichlich Fleisch konsumiert worden war.

Für die Beurteilung der Blutveränderung bei Morbus Basedowi ist praktisch wichtig, daß die Mononukleose bei Zufuhr von Schilddrüsentabletten zunimmt, während, wie wir später sehen werden, die Mononukleose bei Zuständen der Athyreose sich verringert und das Blutbild der Norm zustrebt. Dieses Verhalten wurde von Falta, Newburgh und Nobel zuerst beschrieben, auch Th. Kocher hat neuerdings, anscheinend ohne unsere Arbeit zu kennen, auf die praktische Bedeutung desselben hingewiesen.

Interkurrente fieberhafte Erkrankungen bewirken vorübergehend ein Schwinden der Mononukleose (Roth). Ich habe einen Fall von Basedowscher Krankheit gesehen, bei dem sich eine croupöse Pneumonie entwickelte. Vorher fanden sich 6200 Leukocyten mit 46% neutrophilen Zellen, auf der Höhe der Pneumonie wurden 17 100 Leukocyten mit 87% neutrophilen Zellen beobachtet. Auch kurz nach der Strumektomie von Basedowkranken tritt bekanntlich neutrophile Hyperleukocytose vorübergehend auf.

Die Mononukleose läßt sich auch leicht durch Verfütterung von Schilddrüsentabletten experimentell erzeugen. Bertelli, Schweeger und ich haben sie als den Ausdruck der Erregung des autonomen Systems aufgefaßt. In gleicher Weise haben Eppinger und Heß die bisweilen bei Basedow zu beobachtende Hypereosinophilie gedeutet. Man darf überdies nicht nur die absolute oder oft nur relative Vermehrung der mononukleären Zellen berücksichtigen, sondern muß der relativen und stets absoluten Verminderung der neutrophilen Zellen in den peripheren Gefäßen wohl ebenso große Bedeutung zumessen. Bei den Fällen mit Leukopenie ist die Zahl der mononukleären Zellen oft trotz hochgradiger relativer Vermehrung absolut gar nicht erhöht; hier wird die Veränderung der Leukocytenformel oft ausschließlich durch das starke Zurücktreten der neutrophilen Zellen hervorgerufen. In den Anfangsstadien, besonders bei plötzlicher Überschüttung mit Schilddrüsensekret ist es wohl hauptsächlich eine abnorme Verteilung der neutrophilen Leukocyten im Gefäßbaum, welche die erwähnte Leukocytenformel erzeugt, da wir nach Fütterung mit Schilddrüsensubstanz bei Hunden im Kapillarblut der Leber Hyperleukocytose mit stärkerem Vorwiegen der neutrophilen Zellen fanden. Später kommt es zu einer dauernden Veränderung des hämatopoietischen Apparates, die besonders in einer Hyperplasie des lymphatischen Apparates besteht. Damit stehen die bei Morbus Basedowi so oft zu beobachtende Schwellung der Lymphdrüsen (Gowers), besonders der perithyreoidalen Lymphdrüsen (Fr. Müller, Päßler, Kocher u. a.), ferner die perivaskulären Rundzelleninfiltrate der typischen Basedowstruma, die Hyperplasie des übrigen lymphatischen Apparates (Fr. Müller u. v. a.), der Tonsillen, Zungengrundpapillen, Darmfollikel, die Milz- und Thymushyperplasie (Bonnet, Gierke, Thorbecke, v. Hansemann, Rößle, Hart) im Einklang. In schweren akuten Fällen kann ein deutlicher Milztumor als Frühsymptom auftreten. Schlesinger hat vor kurzem einen derartigen Fall mitgeteilt. Der Thymushyperplasie wurde in neuester Zeit große praktische Bedeutung zuerkannt. Nach der Statistik Capelles zeigen 44% der an interkurrenten Krankheiten gestorbenen Fälle von Morbus Basedowi Thymushyperplasie, von denen, die an Morbus Basedowi selbst starben, 82% und von denen, welche an der Schilddrüsenoperation zugrunde gingen, nahezu 100%. Ob die Thymushyperplasie an diesen Todesfällen schuld ist, ist fraglich. Vielleicht ist es mehr der Status lymphaticus, vielleicht ein Versagen des chromaffinen Organs. Betreffs der Hypothese vom thymogenen Morbus Basedowi verweise ich auf die Besprechung der Theorie.

Von den **Stoffwechselstörungen** sei zuerst die praktisch ungemein wichtige Abmagerung erwähnt. Sie ist sehr häufig. A. Kocher fand sie z. B. unter seinem großen Material in 88% der Fälle. In den vollentwickelten Fällen ist sie regelmäßig vorhanden. Sie tritt meist schon sehr frühzeitig ein, sie kann dann gleichmäßig fortschreiten, in anderen Fällen kann sie sich in akuten Exazerbationen steigern, die sich mehrfach wiederholen können (Crises d'amaigrissement, Huchard). Fast regelmäßig gehen solche Perioden gesteigerter Abmagerung mit der Steigerung anderer Basedowsymptome einher. Bei den vollentwickelten Fällen können 15—20 kg in wenigen Monaten verloren werden. Auch bei den unvollständigen Formen fehlt ein leichter Grad von Abmagerung verhältnismäßig selten. In den Fällen von Basedow, bei denen die Abmagerung stark ist, entwickelt sich nicht selten ein schwerer Grad von Kachexie (Cachexie thyreoidienne, Gautier). Bei anderen Kranken tritt allmählich ein Umschwung ein, durch den das Verlorene mehr oder weniger rasch ersetzt wird. In seltenen Fällen kann sich dann sogar Fettsucht entwickeln. Der Appetit ist wenigstens im Anfang in der großen Mehrzahl der Fälle gesteigert, oft besteht Polyphagie. Oft bleibt allerdings die Steigerung des Appetits hinter dem noch viel größeren Bedarf zurück. Später leidet der Appetit oft. Kommen noch Erbrechen oder Diarrhöen hinzu, so sinkt dann das Körpergewicht rapid.

Die Ursache der Abmagerung trotz gesteigerten Appetits beruht zum Teil auf einer Steigerung der Kalorienproduktion durch das im Überschuß produzierte Schilddrüsensekret. Zuerst hat Fr. v. Müller darauf hingewiesen, daß trotz reichlicher Kalorienzufuhr das Körpergewicht bei Basedowkranken absinken kann. Den Beweis, daß der Grundumsatz, d. h. die CO_2-Produktion und der O_2-Verbrauch im nüchternen Zustand bei Ausschaltung aller Muskeltätigkeit bei der Basedowschen Krankheit gesteigert ist, hat Magnus-Levy und später Thiele und Nehring, Stüve, H. Salomon u. a. mittelst des Zuntzschen Apparates erbracht. Im Voit-Pettenkoferschen Respirationsapparat ist die Umsatzsteigerung von Steyrer nachgewiesen worden In schwereren Fällen kann die Umsatzsteigerung bis 70% betragen. Ich reproduziere hier die sehr instruktive Tabelle Magnus-Levys:

	Alter Jahre	Länge cm	Gewicht kg	O_2 ccm	CO_2 ccm	O_2 ccm pro kg	% normale Werte
1. Akuter, sehr schwerer Fall .	20	158	50,7	348,9	295,0	6,89	170
2. sehr schwerer chron. Fall . .	26	150	50,5	344,0	236,2	6,80	170
3. schwerer chron. Fall	22	161	55,1	305,8	256,0	5,55	142
4. etwas leichterer chron. Fall .	55	156	43,9	266,9	299,3	5,31	122
5. leichter Fall	20	148	55,0	213,2	181,1	4,74	105
6. vor 10 Jahren durch Operation geheilt	ca. 40	171	84,0	282,8	241,0	3,37	100
7. Einfache Struma	66	142	50,5	176,7	134,1	3,43	90

Ein interessantes Beispiel bietet der folgende von Dr. Bernstein untersuchte Fall.

Beobachtung IX: J. H., 22 Jahre alt, ausgesprochener echter Infantilismus. Vor zwei Jahren und vor einem Jahr Tetanie gleichzeitig mit jedesmaliger Verschlimmerung eines schon lange bestehenden Magenleidens. Mit dem Abklingen der zweiten Tetanieperiode ausgesprochene Erscheinungen von Hyperthyreose. Die

Tetanie kehrte nach erfolgter Gastroenterostomie nicht wieder. Die Basedowischen Erscheinungen (Tachykardie, Schweiße, Tremor) bleiben oder bessern sich nur wenig. Augensymptome fehlen vollständig. Die Untersuchung des Grundumsatzes ergibt

CO_2	O_2	R Qu	pro kg Körpergewicht CO_2	pro kg Körpergewicht O_2
182,2	229,1	0,796		
180,2	227,4	0,793	4,45	5,61
185,6	222,1	0,836		

Salomon konnte an mehreren Fällen zeigen, daß die Kalorienproduktion auch bei den Formes frustes vorhanden ist. Der eben angeführte Fall (Beobachtung IX) und die Beobachtung V stimmen damit überein, sie zeigen, daß die Umsatzsteigerung auch bei jenen Formes frustes, die ohne alle Augensymptomen verlaufen, deutlich sein kann,

Ferner möchte ich hier nochmals auf die Beobachtung VIII hinweisen, bei der die Gaswechseluntersuchung ergab, daß auch die Kalorienproduktion wie alle anderen Basedowsymptome großen Schwankungen unterworfen ist.

Die Steigerung des Grundumsatzes läßt sich auch experimentell durch Schilddrüsenfütterung erzielen, doch ist sie meist nicht sehr hochgradig und bleibt bei manchen Individuen ganz aus.

Die Frage, in welcher Weise sich der steigernde Einfluß des Schilddrüsensekretes auf den Stoffwechsel vollzieht, ist viel diskutiert worden. Der Tremor allein ist daran nicht schuld, da Ausschaltung desselben durch Hyoscin den Umsatz nicht wesentlich herabsetzte (Magnus-Levy). Dieser Autor glaubt an eine Erhöhung des Umsatzes in der ruhenden Zelle. Andersson und Bergmann haben dem widersprochen, da sie nach großen Dosen von Jodothyrin und Thyreoidin bei vollständiger Entspannung der Muskeln resp. im Schlaf keine Steigerung fanden. Diese Versuche beweisen aber nicht viel, da sich, wie schon früher erwähnt, manche normale Individuen gegen Schilddrüsenzufuhr refraktär verhalten. Man darf die gewaltige Tonussteigerung des gesamten vegetativen Nervensystems und die erhöhte Aktivität seiner Erfolgsorgane bei der Erklärung der Steigerung des Grundumsatzes meiner Meinung nach nicht unberücksichtigt lassen. Die Steigerung der Kalorienproduktion kann allein nicht die Ursache der Abmagerung sein, es muß noch eine Störung in dem Regulationsmechanismus, der die Nahrungsaufnahme regelt, hinzukommen. Hier kommen hauptsächlich die Magen- und Darmstörungen in Betracht. Ich verweise auch auf meine Ausführungen im I. Kapitel.

Auch der Eiweißumsatz ist bei Morbus Basedowi gesteigert, d. h. solche Individuen brauchen mehr Eiweiß oder mehr stickstofffreie Energie besonders in Form eiweißsparender Kohlehydrate, um sich im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. Bei der Aufstellung der N-Bilanz ist ev. auch der N-Verlust durch profuse Schweiße mit zu berücksichtigen. Hirschlaff schätzt ihn auf 2—4 g in 24 Stunden. Die Steigerung des Eiweißumsatzes kann ebenso wie alle anderen Basedowsymptome große Schwankungen zeigen.

Sehr schön zeigt sich die Steigerung des Eiweißumsatzes in den Versuchen Rudingers. Bei einer nahezu N-freien, kohlehydrat- und fettreichen Kost (nach Landergreen) sinkt bei normalen Menschen der Stickstoff im Harn ziemlich rasch auf 4—5 g pro die ab. Bei Basedowkranken fand Rudinger am 4. Tag noch immer 7—8 g N. Die Steigerung des Eiweißumsatzes läßt sich auch experimentell durch Fütterung von Schilddrüsensubstanz erzeugen. Bleibtreu und Wendelstadt sahen nach Darreichung von Schilddrüsentabletten beim Menschen negative N-Bilanz auftreten, die durch Zulage von Butter und Zucker aufgehoben werden konnte. Seither sind zahlreiche Versuche ausgeführt worden, die die Erhöhung des Eiweißumsatzes durch Schilddrüsen-

medikation zeigen (Mayerle). In einem Versuche von Matthes zeigte sich nach der Strumektomie bei gleicher Kost eine Besserung der vorher negativen N-Bilanz. Als die getrocknete Struma verfüttert wurde, stieg die N-Ausscheidung wieder an. Auch im Tierexperiment läßt sich die Steigerung des Eiweißumsatzes ersehen (Fritz Voit). Am deutlichsten zeigt sich dies bei Untersuchung des Hungerstoffwechsels (Eppinger, Falta und Rudinger).

Die Frage, ob die Steigerung des Eiweißumsatzes beim Hyperthyreoidismus eine primäre oder nur Folge des gesteigerten Kohlehydrat- und Fettumsatzes ist, wird meist im ersteren Sinne gedeutet. Fritz Voit fand bei Hunden nach Fütterung von Schilddrüsensubstanz negative Stickstoffbilanz auch dann, wenn die Nahrung reichlich Fett enthielt, so daß selbst noch Fett angesetzt werden konnte. Diese Versuche sind aber nicht beweisend, da die stickstofffreie Energie in der Nahrung ausschließlich durch Fett vertreten war. Derselbe Einwand läßt sich auch gegen die Behauptung von Magnus-Levy erheben, daß bei Fettzufuhr oder reichlichem Fettdepot der Stickstoffverlust zwar erheblich eingeschränkt, aber nicht völlig aufgehoben werden könne. In den erwähnten Versuchen Rudingers konnte die Stickstoffausscheidung doch auf das Landergreensche Minimalmaß herabgedrückt werden, wenn größere Quantitäten an stickstofffreier Energie (mit reichlichen Kohlehydraten) längere Zeit hindurch gereicht wurden. Man könnte daher den Schluß ziehen, daß beim Hyperthyreoidismus nur eine Steigerung der physiologischen Verhältnisse vorliegt. Für die leichteren Grade trifft dies wohl zu, bei den höheren Graden sprechen schon die degenerativen Veränderungen der Muskelsubstanz, die Askanazy beschrieben hat, für eine toxische Störung.

Jaquet und Svenson geben an, daß der Umsatz bei Basedowkranken durch Nahrungsaufnahme stärker in die Höhe getrieben wird, als bei normalen Individuen. In den Untersuchungen von Porges und Pribram wurde der Grundumsatz nach vorhergehender reichlicher Eiweißzufuhr auffallend hoch gefunden. Es scheint also der Stoffwechsel bei Basedowkranken besonders labil zu sein, vielleicht steigert Eiweißzufuhr die Tätigkeit der Schilddrüse in besonderem Grade. Dafür spricht vielleicht auch, daß man bei Hunden durch reichliche Fleischfütterung die Schilddrüse äußerst jodarm machen kann, dies deutet auf eine rasche Abfuhr des spezifischen Sekretes hin; auch die Basedowstruma zeichnet sich bekanntlich durch einen sehr geringen Jodgehalt aus.

Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Morbus Basedowi dürften nicht einheitlicher Natur sein. Es gibt eine Kombination von Hyperthyreoidismus mit echtem Diabetes (v. Noorden, Ewald, Grawitz, Hannemann, Bettmann, Falta u. a.). Dieser Diabetes zeigt nur eine geringe Abhängigkeit vom Verlauf des Hyperthyreoidismus. Röntgenbestrahlung der Schilddrüse hatte in den von mir beschriebenen Fällen nur einen geringen Einfluß auf die Zuckerausscheidung. Damit stimmt überein, daß man beim echten Diabetes mellitus durch Schilddrüsenzufuhr die Zuckerausscheidung nur im aglykosurischen Zustand oder bei leichter Glykosurie deutlich beeinflussen kann, während bei höheren Graden der Glykosurie der Einfluß nicht mehr deutlich hervortritt. Auch beim Hund tritt nach völliger Exstirpation des Pankreas unter Zufuhr von Schilddrüsentabletten keine bemerkenswerte Steigerung des Quotienten D : N hervor. In meinen Fällen von Diabetes und Basedow waren profuse Diarrhöen vorhanden, während die Fälle von echt thyreogener Glykosurie, auf die ich gleich zu sprechen kommen werde, bei der Belastungsprobe mit Fett Störungen der Fettresorption zeigten.

Die Kombination von Basedow mit echtem Diabetes ist nicht so selten. Sattler stellt 40 Fälle aus der Literatur zusammen. In 26 Fällen war der Basedow früher vorhanden als der Diabetes, in 8 Fällen entwickelten sich beide Krank-

heiten ziemlich gleichmäßig, in den übrigen trat der Basedow im Verlauf des Diabetes auf.

Der Hyperthyreoidismus schafft bei vielen Individuen eine Disposition zur Glykosurie. Die Störung kann okkult sein, d. h. es tritt Glykosurie nur bei Zufuhr größerer Mengen reinen Traubenzuckers auf. Die alimentäre Glykosurie bei Morbus Basedowi wurde zuerst von Kraus und Ludwig und von Chvostek beschrieben. Sie hat wohl völlig ihr experimentelles Analogon in der alimentären Glykosurie, welche nach reichlicher Zufuhr von Schilddrüsentabletten bei manchen normalen Individuen und im Tierexperiment erzielt werden kann (Ewald, J. Dale, Dennig, v. Noorden, Bettmann, Georgjewsky, Strauß u. a.). Die Störung im Kohlehydratstoffwechsel kann aber auch manifest sein, d. h. es findet sich bei gemischter Kost Glykosurie. Solche Fälle von spontaner Glykosurie scheinen nicht häufig zu sein (Lewin, v. Nothafft, A. Kocher, Falta). Auch die früher mitgeteilte Beobachtung VII gehört hierher. Die Glykosurie ist als thyreogene dadurch charakterisiert, daß sie mit der Entwicklung des Morbus Basedowi auftritt und mit der Besserung wieder verschwindet, und daß sich nach Ausheilung des Basedow auch bei Belastungsproben völlig normale Verhältnisse zeigen. Sie unterscheidet sich sicherlich nur graduell von der alimentären Glykosurie bei Basedow, die ebenfalls bei spontaner oder therapeutisch herbeigeführter Besserung des Basedow wieder verschwindet. Besonders nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse wurde dies beobachtet (Schwarz, Hirschl, Falta). Die thyreogene Glykosurie scheint hauptsächlich bei traumatischem Basedow vorzukommen und ist häufig, wie schon früher erwähnt, mit Störungen der Fettresorption kombiniert.

Bei der Kombination von Basedow mit echtem Diabetes ist wohl neben der Erkrankung der Schilddrüse eine selbständige Erkrankung des Inselapparates des Pankreas anzunehmen. Die echte thyreogene Glykosurie möchte ich hingegen so deuten, daß der Hyperthyreoidismus eine starke Mehrbelastung der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas mit sich bringt, sei es, daß das Schilddrüsensekret die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas hemmt, sei es, daß es die Wirksamkeit des inneren Pankreassekretes irgendwo im Organismus abschwächt. Verfügt das Pankreas nicht über die nötige Funktionsbreite, so tritt, besonders wenn eine alimentäre Überlastung hinzutritt, Glykosurie auf. Diese Hypothese scheint mir in ungezwungener Weise zu erklären: 1. daß der Hyperthyreoidismus nicht bei allen Individuen zur Glykosurie führt und 2., daß die Glykosurie mit dem Rückgang des Hyperthyreoidismus wieder verschwindet und daß nachher auch starke alimentäre Belastung nicht mehr zur Glykosurie führt. Die Trennung in eine pankreatogene und thyreogene Glykosurie bereitet meist keine Schwierigkeit, doch gibt es auch Übergänge, ich meine jene Fälle, bei denen unter Schilddrüsengebrauch Glykosurie auftrat, welche nach Aussetzen der Thyreoidinmedikation nicht wieder verschwand (Fried. Müller). In solchen Fällen, ebenso wie in dem Falle von Ewald (Myxödem, bei welchem sich nach längerer Schilddrüsenmedikation ein Diabetes entwickelte, der nach Aussetzen des Mittels weiter fortbestand) ist wohl ebenfalls eine Erkrankung des Inselapparates anzunehmen, die bisher latent war und durch die Schilddrüsenmedikation manifest wurde.

Für das Verständnis mancher Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels bei Basedowkranken müssen wir die Beobachtung heranziehen, daß die Wirkung des Thyreoidins von der Konstitution des betreffenden Individuums abhängt. Wie schon früher betont, ist bei normalen Individuen die Wirkung des Thyreoidins auf den Gaswechsel, auf den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel oft eine intensive, während sich andere Individuen gegen die gleiche Dosis

völlig refraktär verhalten. Diese konstitutionellen Verschiedenheiten liegen wahrscheinlich in der verschieden starken Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und diese hat vielleicht ihren tieferen Grund in der verschiedenen Reaktionsfähigkeit des Blutdrüsensystems. Es scheinen nun bei Basedowkranken während des Krankheitsverlaufs Änderungen der Konstitution vorzukommen. So erwähnt z. B. v. Wagner einen Fall von Morbus Basedowi, bei dem die anfänglich rapide Abmagerung von der Entwicklung einer Fettsucht gefolgt war, die die Charaktere einer essentiellen Fettsucht an sich trug. Auch sonst beobachtet man gar nicht so selten Fälle von Morbus Basedowi, bei denen die anfänglich rapide Abmagerung einem Zustand weicht, in dem die Kranken nicht nur leicht das Verlorene wiedergewinnen, sondern bei wenig überschüssiger Kost stark angemästet werden, trotzdem in solchen Fällen noch Symptome des Hyperthyreoidismus weiter bestehen können. Magnus-Levy berichtet über einen Fall von Basedow, der nach subjektiver und objektiver Besserung durch 4½ Wochen täglich 2—3 Thyreoidintabletten erhielt, ohne daß jetzt eine Verschlimmerung der Basedowischen Erscheinungen oder eine Erhöhung des Gaswechsels auftrat. Einen ähnlichen Fall beobachtete auch ich. Es handelte sich um eine Forme fruste mit deutlichen Basedowischen Erscheinungen (ohne Augensymptome) und Glykosurie. Nach Bestrahlung der Schilddrüse verschwanden alle Symptome; es trat rasch hohe Toleranz für Kohlehydrate ein. Als der Patient sich nach mehreren Monaten wieder vorstellte, vermochte dreitägige Schilddrüsenmedikation (täglich 9 Tabletten) weder Pulssteigerung noch alimentäre Glykosurie hervorzubringen.

Das Schilddrüsensekret hat einen mächtigen Einfluß auf den Salzstoffwechsel. Es steigert, wie W. Scholz zuerst nachwies, die Phosphorausscheidung besonders durch den Darm. Die Steigerung im Kot kann bis 25% betragen. Ältere Untersuchungen von v. Noorden und neue von Oeri haben gezeigt, daß die Verteilung des Phosphors auf Nieren und Darm ausschließlich von der Kalziumausscheidung abhängig ist; vom Kalk erscheint nur ein sehr geringer Teil im Harn, der bei weitem größere Teil im Kot. Steigt die Kalkausscheidung an, so wird ein Teil des Phosphors mit dem Kalk dem Darm zugeführt. Untersuchungen von Bolaffio, Tedesco und mir an hungernden Hunden zeigten, daß unter dem Einfluß von Thyreoidin der Quotient N : P_2O_5 im Harn stark ansteigt, daß ferner in Übereinstimmung mit Scholz die Phosphorausscheidung im Kot stark vermehrt ist und daß die abnorme Verteilung des Phosphors auf Nieren und Darm durch eine Steigerung der Kalziumausscheidung durch den Darm hervorgerufen wird.

Zu erwähnen wäre noch, daß Forschbach bei Morbus Basedowi auffallend geringe Mengen von Kreatinin im Harn findet. Auch der exogene Faktor (Zusatz von Fleischextrakt) soll sehr klein sein. In manchen Fällen von Morbus Basedowi findet sich ferner ausgesprochene Polyurie, die durch die infolge des gesteigerten Stoffwechsels vergrößerte Molenmenge des Harns allein nicht ihre Erklärung findet. Es liegt hier wohl eine Erregung der Gefäßnerven in der Niere vor.

Neuere noch nicht veröffentlichte Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel bei Basedowischer Krankheit von Zehner und mir haben zu einem bemerkenswerten Resultat geführt. Wir fanden nicht nur in allen bisher untersuchten schweren Fällen den endogenen Faktor der U-Ausscheidung auffallend klein, sondern auch die exogene U-Ausscheidung war ganz ungewöhnlich gering. Bei Beobachtung VIII habe ich einen solchen Versuch angeführt. Ich möchte vermuten, daß unter dem Einfluß des Hyperthyreoidismus ein Teil der Harnsäure weiter abgebaut wird.

Nicht selten finden sich bei Morbus Basedowi ephemere Temperatur-

steigerungen. Sie sind zuerst von Bertoye beschrieben worden. Schon Charcot hat gegenüber Bertoye betont, daß sie weniger häufig sind, als Bertoye angab. Kocher hat sie unter seinen zahlreichen Fällen nie beobachtet. Hingegen hat sie Sattler gesehen. Sicher ist wohl, daß in vielen Fällen von Morbus Basedowi das Wärmegleichgewicht sehr labil ist und daß bei geringen Anlässen die Regulation im Sinne einer Hyperthermie durchbrochen wird. Friedrich Müller sah in einem Fall regelmäßig starke Temperatursteigerungen nach Chinin auftreten. Eppinger und Heß beobachteten sie in manchen Fällen nach Atropininjektion. Ferner sind Fälle von perakutem Basedow beschrieben, bei denen prämortal mit hochgradiger Tachykardie Delirien eintraten und gleichzeitig die Temperatur bis 40—41° C anstieg (Friedr. Müller). Auch Hirschlaff sah in einem Fall einen terminalen Anstieg der Temperatur bis 40°. Vorübergehende Temperatursteigerungen bis 39° habe ich bei schweren Fällen von Basedow mehrmals gesehen, ohne daß die Untersuchung einen Grund hierfür finden ließ. Auch nach Kropfexstirpationen werden bekanntlich oft hochgradige durch mehrere Tage anhaltende Temperatursteigerungen beobachtet (Bergert, Reinbach, Kocher, Lanz). Riedel findet sie auch nach der Operation gewöhnlicher Kröpfe, jedoch sind die nach der Operation von Basedowstrumen auftretenden wesentlich höher. Kostlivy findet in allen Fällen nach der Operation ausgesprochene neutrophile Hyperleukocytose, jedoch postoperative Hyperthermie nur bei Fällen mit thyreotoxischen Symptomen oder bei echtem Basedow. Kocher, Lanz, v. Bruns und Schultze erklären diese Hyperthermie als Resorptionsfieber, da bei Operationen am Hals besonders günstige Verhältnisse zur Bildung von Hämatomen vorhanden sind. Wahrscheinlicher ist wohl die Deutung, daß infolge der Manipulation an der Drüse viel Schilddrüsensekret resorbiert und wohl auch die Halssympathici mechanisch irritiert werden. Der Einwand von Schultze, daß die Injektion von Extrakten aus solchen Strumen bei anderen Personen keine wesentlichen Temperatursteigerungen hervorrufen, scheint mir nicht stichhaltig, da bei normalen Individuen nicht jene Labilität des Wärmegleichgewichts vorliegt, wie sie bei Basedowikern besteht.

Die **Haut** ist bei Morbus Basedowi gewöhnlich zart, geschmeidig, feucht, leicht gerötet, das Spiel der Vasomotoren lebhaft. Vermehrte Schweißsekretion ist fast konstant und meist schon von Beginn der Krankheit an vorhanden. Die Schweiße unterliegen wie alle Basedowsymptome starken Schwankungen, oft treten sie besonders nachts auf, oft haben psychische Erregungen einen großen Einfluß auf dieselben. In seltenen Fällen haben die Schweiße einen üblen Geruch (v. Basedow, Dauscher, der früher beschriebene Fall Beobachtung V.) Manche Kranke schwitzen auf der einen Seite stärker. Infolge der durch die Schweiße abnorm durchfeuchteten Haut findet sich bei den meisten Basedowkranken eine Herabsetzung des elektrischen Leitungswiderstandes; diese wurde von F. Chvostek und Vigouroux zuerst beschrieben und von O. Kahler genauer studiert. Infolge der starken Schweißabsonderung kommt es bisweilen zu Miliaria; Bildung großer Blasen mit Abhebung der Epidermis, wie im Falle K. (Beobachtung V) ist wohl ein äußerst seltenes Vorkommnis.

Pigmentierungen finden sich in ca. der Hälfte aller Fälle und zwar an den Augenlidern, Lippen, am Hals, an den Schnürfurchen, Brustwarzen, in der Axilla, der Linea alba, ausnahmsweise auch an den Schleimhäuten, ferner an den Genitalien. In seltenen Fällen findet sich auch diffuse Braunfärbung der Haut der Extremitäten, ja sogar Bronzefärbung. In manchen Fällen treten ödemartige Schwellungen, besonders an den Augenlidern, aber auch an den Extremitäten auf; sie sind derb und lassen keine Finger-

eindrücke bestehen. Es handelt sich wahrscheinlich um sehr verschiedenartige Dinge. Trophoödeme sind bei Basedowscher Krankheit anscheinend nicht zu selten. In manchen seltenen Fällen scheint es sich um eine Art Lipodystrophia gehandelt zu haben, so z. B. in dem von v. Schrötter mitgeteilten Fall, bei dem sich gleichzeitig mit der Abmagerung der oberen Körperhälfte eine bedeutende Anschwellung der unteren Körperhälfte entwickelte, die ganz wie ein Myxödem aussah. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Lipomatose mit ungewöhnlich großen Fettläppchen. In diesem Falle fand sich auch eine ganz ungewöhnliche Pigmentierung der Haut in Form großer scharfumgrenzter Flächen. Ich komme auf die bei der Basedowschen Krankheit beobachteten myxödemartigen Schwellungen noch später bei Besprechung der Pathogenese zurück. In einzelnen Fällen finden sich auch Blutungen in der Haut und in den Schleimhäuten. Ein häufiges Symptom des Morbus Basedowi ist der Haarausfall, der manchmal nahezu bis zur Kahlheit führen kann. Auch die Nägel werden bisweilen rissig.

Veränderungen des **Knochensystems** treten meist nur auf, wenn der Morbus Basedowi sich bei jugendlichen Individuen entwickelt. Holmgren hat darauf hingewiesen, daß jugendliche Basedowkranke ein beschleunigtes Längenwachstum und einen etwas verfrühten Epiphysenschluß zeigen. Sehr instruktiv ist ein Fall von Schkarine bei einem 4½jährigen Mädchen, das abnorm rasches Wachstum zeigte. Auch Ballet berichtet von einem 19jährigen Mädchen mit Morbus Basedowi und „Riesenwuchs". Das Skelett der Basedowkranker ist meist grazil, die Endphalangen sind oft zugespitzt (Revilliod). v. Jaksch und Rotky beschreiben bei einem Fall von Basedow schmerzhafte Auftreibungen an den distalen Enden der Vorderarmknochen, später auch an den Rippen, Schulterblättern, Oberarmen, Oberschenkeln etc. Später kam es zu Kyphoskoliose und Paraplegie. Das gleichzeitige Auftreten von Basedow und rheumatischer Arthritis wird mehrfach beschrieben (Jones u. a.).

Die Veränderungen an den **Genitalien** sind beim Manne meist stärker ausgesprochen, in schweren Fällen kommt es bisweilen zu Abnahme der Libido und zu Impotenz. Bei den Frauen zeigen sich sehr häufig Veränderungen der Menstruation, bisweilen ist das Cessieren der Menses ein Frühsymptom. Bei längerer Dauer der Krankheit kann es zu einer Atrophie des ganzen Genitalapparates kommen (Cheadle, Askanazy u. a.). In dem Falle von Kleinwächter kam es neben hochgradiger Atrophie des äußeren und inneren Genitales sogar zur Atrophie der Mammae. Die Beziehung zwischen Genitalsphäre und Schilddrüse zeigt sich bekanntlich auch in der seit altersher bekannten Volumzunahme der Thyreoidea zur Zeit der Pubertät und während der Gravidität. Es kann während derselben auch zur Ausbildung eines Kropfes kommen (Lawson Tait), der nach der Geburt wieder verschwindet und bei der nächsten Gravidität ev. wiederkommt. Vermorel führt die zur Pubertätszeit bisweilen auftretende Tachykardie und die Herzpalpitationen auf einen leichten Grad von Hyperthyreoidismus zurück. Es ist jedenfalls von diesem Gesichtspunkt aus bemerkenswert, daß der Morbus Basedowi, wie früher erwähnt, das weibliche Geschlecht in hohem Grade bevorzugt. Konzeption bei Morbus Basedowi ist nicht allzu selten. Während der Gravidität verschlimmern sich meist die Basedowischen Symptome (Cholmogoroff u. a.). Da ferner die Disposition zur Basedowschen Krankheit sich bisweilen vererbt und in der Deszendenz Basedowkranker häufig auch andersartige Krankheiten, Neurosen des vegetativen Nervensystemes, Diabetes etc. auftreten, so ist Basedowkranken die Eheschließung zu widerraten oder ev. bei ihnen die Konzeption zu verhüten (J. Novak).

Der Morbus Basedowi kann natürlich mit vielen anderen Krankheiten

kombiniert vorkommen. Bemerkenswert ist die nicht seltene Kombination mit den Trophoneurosen, besonders mit der **Sklerodermie.** Leube hat zuerst einen solchen Fall mitgeteilt. Seither ist über zahlreiche Fälle berichtet worden. Eine genaue Zusammenstellung findet sich bei Sattler. Der Morbus Basedowi kann sich zur bereits bestehenden Sklerodermie gesellen oder es können sich im Verlaufe der Basedowschen Krankheit sklerodermische Symptome entwickeln. Mehrfach wurde beobachtet, daß mit der Besserung des Morbus Basedowi auch eine Besserung der Sklerodermie einhergeht. Doch gibt es auch Fälle mit anderem Verlauf. Auch Komplikation der Basedowschen Krankheit mit Tetanie ist mehrfach beobachtet worden (siehe IV. Kapitel).

Pathogenese. Bevor ich auf die einzelnen Formen des Morbus Basedowi eingehe, möchte ich einige Bemerkungen über die Theorie vorausschicken. Die Beobachtung von Filehne und von Dourdoufi und Bienfait, daß bei Tieren nach Durchschneidung der Corpora restiformia Tachykardie, Exophthalmus und Hyperämie der Schilddrüse auftritt (einseitige Operation hat diese Veränderungen nur auf der gleichen Seite zur Folge), hat lange Zeit hindurch der bulbären Theorie, welche alle Basedowsymptome von Veränderungen im Hirnstamm ableiten wollte, viele Anhänger verschafft. Tatsächlich deuten ja viele Symptome auf einen bulbären Ursprung hin, so die bisweilen auftretende Glykosurie, die Veränderungen der Stimme, ev. Paresen in verschiedenen Hirnnerven (Sattler). Es wurden nun zwar in einzelnen Fällen Veränderungen in der Medulla oblongata gefunden (Mendel u. a.), in der Mehrzahl der Fälle war jedoch der Befund negativ. Die französische Schule, besonders Charcot, Trousseau und Gauthier, in Deutschland Gerhardt, Buschan haben den Morbus Basedowi als eine Neurose aufgefaßt, indem sie annahmen, daß das ganze vegetative Nervensystem erkrankt sei. Möbius hat dann, wie schon eingangs erwähnt, die Schilddrüse in den Mittelpunkt der Pathogenese des Morbus Basedowi gestellt, eine Vergiftung des Körpers durch zu reichliche Produktion eines schadhaften Sekretes angenommen und den Gedanken ausgesprochen, daß alle Formen der Basedowschen Krankheit (basedowifizierte Kröpfe, Formes frustes und voll entwickelter Morbus Basedowi) auf einer einheitlichen Grundlage ruhen. Möbius hat auch zuerst auf den Gegensatz hingewiesen, der zwischen dem Symptomenbild des Morbus Basedowi und jenem Krankheitszustand besteht, der nach Exstirpation der Schilddrüse auftritt. Die Möbiussche Lehre hat rasch Boden gewonnen, indem die prädominierende Stellung der Schilddrüse in der Pathogenese des Morbus Basedowi allgemeine Anerkennung fand, hingegen gingen die Anschauungen über die Art der Funktionsstörung weit auseinander. Die zuerst von Notki und später besonders von Blum vertretene Anschauung, daß im Körper entstehende Gifte in der Schilddrüse entgiftet würden und daß diese Entgiftung beim Morbus Basedowi unvollständig sei, kann heute als unhaltbar angesehen werden. Sie wurde von der Sekretionstheorie verdrängt, der zufolge von der Schilddrüse ein spezifisch wirksames Sekret an die Blutbahn abgegeben wird, welches zur Erhaltung gewisser Körperfunktionen oder nach Annahme anderer zur Paralysierung gewisser im Körper zirkulierender Gifte notwendig sei. In der letzterwähnten Anschauung tritt uns die Entgiftungstheorie, wenn auch in wesentlich modifizierter Form, wieder entgegen. Sie ist aber in dieser Form ebensowenig bewiesen, wie früher. Die bekannten Versuche Reid Hunts, nach denen durch die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bei Tieren die Resistenz gegen Cyanmethyl um ein Vielfaches erhöht wird, sind für die Entgiftungstheorie nicht beweisend, da, wie Reid Hunt selbst hervorhebt, die Resistenzerhöhung durch die infolge der Schilddrüsenzufuhr auftretende Steigerung der Stoffwechselvorgänge hervorgerufen sein kann.

Oswald, Minnich u. a. nehmen an, daß beim Morbus Basedowi ein weniger wirksames Sekret von der Schilddrüse geliefert werde (Hypo- oder Dysthyreosis); Möbius denkt, wie schon erwähnt, an eine gesteigerte Sekretion eines aber qualitativ veränderten Sekretes, die meisten Autoren, besonders Fr. Kraus treten für eine bloße Steigerung der Schilddrüsenfunktion ohne qualitative Veränderung (Hyperthyreoidismus) ein. Für diese Annahme, die ich ebenfalls vertreten möchte, spricht

1. die Gegensätzlichkeit im Symptomenbilde des Morbus Basedowi und des Myxödems;
2. die Tatsache, daß die Basedowschilddrüse bei der Exothyreopexie (Ableitung des Schilddrüsensekretes nach außen) mehr Sekret liefert als gewöhnliche Strumen;
3. die Erfolge der chirurgischen Behandlung (Verkleinerung des sezernierenden Parenchyms);
4. die Verschlechterung des Morbus Basedowi durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz und endlich
5. der künstliche Thyreoidismus.

Gegen diese Punkte sind manche Einwendungen erhoben worden, von denen ich nur die wichtigsten erwähnen will. Gegen Punkt 5 ist besonders hervorgehoben worden, daß durch Schilddrüsenzufuhr sich zwar die meisten Symptome des Morbus Basedowi erzeugen lassen, daß aber viele an Intensität hinter den Symptomen des echten Morbus Basedowi zurückstehen und daß manche wie z. B. die Augensymptome beim künstlichen Thyreoidismus überhaupt nicht auftreten. Was die Augensymptome anbelangt, muß ich nochmals erwähnen, daß Kraus und Friedenthal nach Injektion von im Serum aufgenommenen Schilddrüsensaft in das Blut von Kaninchen und Heinecke bei längerer Behandlung mit großen Mengen von Schilddrüsensubstanz Exophthalmus beobachteten, besonders aber, daß sich heute durch Verwendung von Preßsaft menschlicher Strumen Exophthalmus bei Hunden erzeugen läßt (Lampé, Liesegang und Klose, Baruch).

Lampé, Liesegang und Klose haben bei gewissen Hunderassen nach intravenöser Injektion von frischen, aus Basedowstrumen gewonnenen Preßsäften hochgradige Temperatur- und Pulssteigerung, Exophthalmus, Glykosurie und Albuminurie gefunden. Der Tod trat unter Krämpfen auf. Preßsäfte, die aus normalen Schilddrüsen oder gewöhnlichen Strumen gewonnen worden waren, hatten keine oder nur geringe Wirkung. Die Autoren halten durch diese Versuche für bewiesen, daß beim Morbus Basedowi kein Hyperthyreoidismus, sondern ein Dysthyreoidismus vorliegt. Die Versuche sind sehr bedeutungsvoll, doch halte ich den Dysthyreoidismus durch diese Versuche nicht für bewiesen. Es geht doch nicht an, die seit langem bekannte Tatsache ganz unberücksichtigt zu lassen, daß, wie oben ausgeführt, durch Verfütterung normaler Schilddrüsensubstanz alle Basedowischen Symptome in mehr oder weniger ausgesprochener Weise erzeugt werden können. Auch Baruch, der in ganz ähnlicher Weise wie Lampé, Liesegang und Klose experimentierte und zu ähnlichen Resultaten gelangte, schließt sich der Deutung der erwähnten Autoren nicht an.

Viel zitiert ist der Fall von v. Nothafft, den ich wegen des Interesses, den er gefunden hat, ausführlich beschreiben will. Es handelte sich um einen 43jährigen Mann mit seit einigen Jahren zunehmender Fettleibigkeit. Derselbe nahm in ca. 5 Wochen nahezu 1000 Stück Schilddrüsentabletten. Es entwickelte sich in kurzer Zeit eine Fülle Basedowscher Symptome, von denen ich erwähnen will: kratzenden Husten, Tachykardie, Beschleunigung der Re-

spiration, leichte Temperatursteigerung, beiderseitigen Exophthalmus, Tremor am ganzen Körper, selbst Zungentremor, vermehrten Harndrang, Glykosurie (bis 1%), morose Stimmung, Aufgeregtheit und endlich Schwellung der Schilddrüse. Der kratzende Husten verschwand 8 Tage nach Aussetzen der Schilddrüsentherapie, ebenso der Zucker ohne Änderung der Diät, der Tremor nach 4 Wochen; die Struma, der Exophthalmus und die übrigen Augenzeichen bestanden fast 1/2 Jahr und gingen dann nahezu völlig zurück. Obwohl bei diesem Falle sich der volle Symptomenkomplex des Morbus Basedowi entwickelte, ist er doch nicht völlig beweisend. Wir werden später sehen, daß bei manchen Personen oft verhältnismäßig geringe Mengen von Jod hinreichen, um eine enorme Funktionssteigerung der Schilddrüse zu veranlassen. Auch in dem Falle Nothaffts können die in dem verfütterten Schilddrüsenmaterial enthaltenen Jodmengen hierzu hinreichend gewesen sein, wofür ja auch die vorübergehende Entwicklung einer Struma spricht. Dieser Einwand wird sich beim künstlichen Hyperthyreoidismus meist machen lassen, es sei denn, die Schilddrüse fehle bei dem betreffenden Individuum. Nun kann man beim Myxödem nach Strumaoperation zwar meist eine außerordentlich hohe Toleranz für Schilddrüsensubstanz beobachten, aber andererseits doch bei Zufuhr enormer Mengen Symptome von Hyperthyreoidismus auftreten sehen. Es darf jedenfalls nicht vergessen werden, daß wir über die Menge des beim Morbus Basedowi in die Zirkulation abgegebenen Schilddrüsensekretes nichts wissen. Wahrscheinlich ist sie sehr groß. Ferner ist zu bedenken, daß bei peroraler Zufuhr sehr großer Mengen die Resorption bald Schaden leiden dürfte.

Wenn ich daher die bisher angeführten Gegenargumente nicht als beweiskräftig anerkenne, so muß ich doch zugeben, daß der künstliche Thyreoidismus für die hier vertretene Ansicht auch nicht den vollen Beweis bringt. Die größere Intensität der Symptome beim echten Basedow läßt immer noch die Möglichkeit zu, daß der Hyperthyreoidismus nur eine Teilerscheinung einer Veränderung des Zentralnervensystems ist und daß der Organismus des Basedowikers auf den Hyperthyreoidismus in anderer Weise reagiert, als der normale. Der Grund hierfür könnte vielleicht in einer Konstitutionsänderung gesehen werden, deren Ursache in einer Mitbeteiligung und besonders in einer Funktionssteigerung anderer Blutdrüsen liegt. Die letzte Ursache aller Erscheinungen könnte im Zentralnervensystem vermutet werden.

Man hat darauf hingewiesen, daß die Mannigfaltigkeit der basedowischen Symptome nicht gut durch die Funktionssteigerung der Schilddrüse allein erklärt werden könne, und daß daher auch aus diesem Grunde eine qualitative Veränderung des Sekretes angenommen werden müsse. Dieser Einwand ist in dieser allgemeinen Fassung nicht zutreffend. Es lassen sich alle Basedowischen Symptome durch Verfütterung normaler Schilddrüse wenigstens en miniature erzeugen. Es hängt nur von der Konstitution des betreffenden Individuums ab, welches Syndrom sich entwickelt (Falta, Newburgh und Nobel).

Auch gegen den Punkt 4 sind Einwände erhoben worden. Zwar beobachtet man in den meisten Fällen unter Schilddrüsenmedikation deutliche Verschlimmerung der Basedowischen Symptome, wie Zunahme der Tachykardie, Arrhytmie, Schlaflosigkeit, Aufgeregtheit, profuse Schweiße, Magen-Darmstörungen, schwere Prostration etc. Allein es sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen die Schilddrüsenmedikation anscheinend günstig wirkte. Zur Erklärung dieser Fälle sind recht komplizierte Theorien aufgestellt worden; so meint z. B. Möbius, daß die vermehrte Tätigkeit der Schilddrüse zurückginge, wenn man ihr durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz Zeit gebe, sich

zu erholen. Solche Fälle erklären sich wohl ungezwungener aus der Beobachtung, daß sich in manchen abheilenden Fällen von Basedow die Gegenregulationen stärker entwickeln. Ich habe früher einen Fall erwähnt, bei dem nach Abheilung des Basedow selbst größere Mengen von Schilddrüsentabletten keinen deutlichen Effekt mehr hervorbrachten. Wenn daher die Schilddrüsenmedikation in das abklingende Stadium der Krankheit fällt, so können leicht günstige Erfolge vorgetäuscht werden.

Der wichtigste Punkt ist Punkt 1: die Gegensätzlichkeit im Symptomenbild des Morbus Basedowi und des Mxyödems. Ich reproduziere hier die ausgezeichnete Tabelle Kochers.

Kachexia Thyreopriva:	Morbus Basedowi.
Fehlen oder Atrophie der Gl. thyreoidea.	Schwellung der Schilddrüse — meist diffuser Natur, Hypervaskularisation.
Langsamer kleiner, regelmäßiger Puls.	Frequenter, oft gespannter schnellender, hie und da unregelmäßiger Puls.
Fehlen jeglicher Blutwallungen mit Kälte der Haut.	Überaus erregbares Gefäßnervensystem.
Teilnahmsloser ruhiger Blick ohne Ausdruck und Leben.	Ängstlicher unsteter, bei Fixation zorniger Blick.
Enge Lidspalten.	Weite Lidspalten, Exophthalmus.
Verlangsamte Verdauung und Exkretion. Schlechter Appetit, wenig Bedürfnisse.	Abundante Entleerungen, meist abnormer Appetit, vermehrte Bedürfnisse.
Verlangsamter Stoffwechsel.	Gesteigerter Stoffwechsel.
Dicke, undurchsichtige, gefaltete, trockene bis schuppende Haut.	Dünne, durchscheinende, fein injizierte feuchte Haut.
Kurze, dicke, am Ende oft verbreiterte Finger.	Lange, schlanke Finger mit spitzer Endphalanx.
Schläfrigkeit und Schlafsucht.	Schlaflosigkeit und aufgeregter Schlaf.
Verlangsamte Empfindung, Apperception und Aktion.	Gesteigerte Empfindungen, Apperception und Aktion.
Gedankenmangel, Teilnahmslosigkeit und Gefühlslosigkeit.	Gedankenjagd. psychische Erregung bis zur Halluzination, Manie und Melancholie.
Ungeschicklichkeit und Schwerfälligkeit.	Stete Unruhe und Hast.
Steifigkeit der Extremitäten.	Zitternde Extremitäten, vermehrte Beweglichkeit der Gelenke.
Zurückbleiben des Knochenwachstums — kurze und dicke, oft deforme Knochen.	Schlanker Skelettbau, hie und da weiche und dünne Knochen.
Stetes Kältegefühl.	Unerträgliches Hitzegefühl.
Verlangsamte schwere Atmung.	Oberflächliche Atmung mit mangelhafter inspiratorischer Ausdehnung des Thorax.
Zunahme des Körpergewichtes.	Abnahme des Körpergewichtes.
Greisenhaftes Aussehen auch jugendlicher Kranker.	Jugendliche üppige Körperentwicklung — wenigstens in den Anfangsstadien.

A. Kocher unterscheidet neben diesen gegensätzlichen Symptomen aber auch beiden Krankheiten zukommende ähnliche Symptome und rechnet hierher: gewisse Formen der Ödeme, Trockenheit und Abblassen der Haare, Pigmentierungen und die in manchen Fällen von Basedowscher Krankheit zu beobachtende Verminderung der Speichel- und Tränensekretion. Man könnte auch die in seltenen Fällen bei Basedow zu beobachtende Trockenheit der Haut und die in ganz seltenen Fällen von Myxödem gefundene Glykosurie hierher rechnen. Diese „Ausnahmen von der Regel" dürften kaum imstande sein, die Gegensätzlichkeit im Symptomenbild von Morbus Basedowi und Myxödem wesentlich zu beeinträchtigen. Für die Erklärung mancher derselben lassen sich konstitutionelle Verschiedenheiten heranziehen, z. B. für die Erklärung der Trockenheit der Haare, der Haut und die Verminderung der Speichelsekretion. Eppinger und Heß sehen die Ursache des entgegengesetzten Verhaltens der Schweißbildung bei verschiedenen Fällen von Morbus Basedowi in einem verschiedenen Tonus der sympathischen, resp. autonomen Nerven; sicher läßt sich daraus nicht ein Argument gegen die Hypothese der Hyperthyreose bei Morbus Basedowi gewinnen, da wir auch beim künstlichen Hyperthyreoidismus in einzelnen Fällen die Schweißbildung unter dem Einfluß der Schilddrüsenmedikation sich verringern sahen. Was das Verhalten der Haare anbelangt, ist noch zu erwähnen, daß bei Morbus Basedowi die Haare zwar trocken sein können, dabei aber dünn sind, während sie beim Myxödem dick, morsch und brüchig zu sein pflegen. Zur Erklärung anderer „ähnlicher" Symptome möchte ich die pathologischen Korrelationen heranziehen, so z. B. dürfte die seltene Glykosurie beim Myxödem wohl auf einer gleichzeitigen Insuffizienz des Pankreas beruhen. Nur auf eines der angeführten Symptome muß ich etwas genauer eingehen, da es von den Anhängern der Dysthyreose als besonders wichtiges Argument betrachtet wird. Es ist dies die Kombination Basedowscher und myxödematöser Symptome bei demselben Patienten. Eine genaue Zusammenstellung solcher Fälle findet sich bei Sattler. Die Beobachtung, daß ein vollentwickelter Basedow allmählich in Myxödem übergeht, hat nichts Auffälliges an sich, da eine überfunktionierende Schilddrüse degenerieren und funktionell insuffizient werden kann. Einen solchen Fall haben zuerst Joffroy und Achard beschrieben. Bei einer 23jährigen Frau entwickelte sich zuerst ein typischer Morbus Basedowi, dann große Schwäche, Schwellung der Füße, Beine, des Rumpfes, der oberen Extremitäten und des Gesichtes, Apathie, große Ermüdbarkeit. Die Autopsie ergab ein Sarkom der Pleura und Schwund des Schilddrüsenparenchyms, an dessen Stelle sich Bindegewebe vorfand. Vgl. auch den Fall von Gauthier.

Was nun aber die Fälle mit gleichzeitigem Vorkommen von Morbus Basedowii und Myxödem anbelangt, so möchte ich bemerken, daß mir in manchen dieser Fälle die Diagnose Myxödem höchst zweifelhaft erscheint. Ich erinnere an den vorher zitierten Fall von v. Schrötter, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Lipomatose erwies. Vielleicht liegt etwas Ähnliches in dem Falle von Hirschl vor, bei dem die Haut am Fußgelenk ganz normal war und die Schwellung des Unterschenkels sich scharf ringförmig absetzte. Auch die Schwellung im Gesicht beschränkte sich auf eine wulstartige Verdickung am unteren Rand des Unterkiefers. Der Umstand, daß die Haut trocken war, beweist noch nichts für Myxödem; sonst bestand ein typischer Morbus Basedowi. Auch in den beiden Fällen von Loew — sonst typische Fälle von Morbus Basedowi — bestand Verdickung der unteren Extremitäten, die die Fußrücken ganz resp. fast ganz freiließ. Behandlung mit Jodothyrin hatte auf die Verdickung gar keinen Einfluß.

Ferner scheint mir bemerkenswert, daß die Fälle, die Sattler anführt,

fast alle eigenartige Komplikationen zeigen. In zwei Fällen (Fall von Möbius und Hirschl) findet sich gleichzeitig typische Osteomalazie. In dem Falle von Sollier traten die myxödematösen Schwellungen besonders zur Zeit der Menstruation auf, in dem Fall von Ulrich bestanden choreatische Zuckungen, in dem Falle von Kowalewsky seit Jugend Epilepsie, in dem Falle von Holub starkes Chvosteksches Phänomen, in dem Falle von Osler trat später unter Schilddrüsentherapie starke Glykosurie auf. Ferner halte ich es für möglich, daß Fälle, die an der Grenze der Schilddrüseninsuffizienz stehen, unter bestimmten Verhältnissen eine niedrige Toleranz für Schilddrüsenpräparate aufweisen. Als Beispiel möchte ich folgenden Fall anführen.

Beobachtung X: Frau B., 48 Jahre, hat 5 Geburten durchgemacht. Nach der letzten allmähliche Zunahme des Körpergewichts auf ca. 125 kg. Vor 20 Jahren eine Abmagerungskur, bei der sie ziemlich rasch 14 kg verlor. Es sind damals auch Schilddrüsentabletten verabreicht worden. Nach der Kur starke Erregbarkeit, Herzbeschwerden, Diarrhöen, Schweiße, Tremor. Diese Symptome hielten längere Zeit an. Dann gingen sie zurück und das Körpergewicht nahm allmählich wieder zu. Vor drei Jahren nach Einreibung mit einer Jodsalbe allmählich wieder Zunahme der Basedowischen Sypmtome. Die Schilddrüse war schon früher größer geworden und schwoll jetzt stärker an. Vor 2 Jahren Exstirpation des rechten Schilddrüsenlappens. Nach der Operation allmählich Zunahme des Körpergewichts um 12 kg, Kältegefühl (kann sich kaum erwärmen), Haut trocken und kalt, geistige Trägheit, Obstipation. Nach mehreren Monaten Schilddrüsenmedikation. Die Haut wurde wieder feucht, es traten aber bald Herzerscheinungen, Tachykardie und Arrhythmie auf, die Patientin wurde erregt, die Obstipation verschwand. Das Körpergewicht nahm ab. Als die Schilddrüsenmedikation ausgesetzt wurde, nahm das Körpergewicht wieder zu, und es stellten sich die myxödematösen Symptome wieder ein. Seither wurden mehrfach Perioden mit Schilddrüsenzufuhr eingeschaltet, regelmäßig traten auch nach Gebrauch von nur 2—3 Tabletten im Tag nach kurzer Zeit Basedowische Erscheinungen auf. Gegenwärtig nach dreiwöchentlicher Schilddrüsenkur besteht leichte Tachykardie, besonders aber starke Arrhythmie. Das Herz ist dilatiert, der Puls schlecht gefüllt, die Haut ist feucht, es bestehen Glanzaugen, und ein ganz leichter feinwelliger Tremor.

Ich werde später im Kapitel Myxödem noch einige ähnliche Fälle anführen Die geringe Toleranz gegen Schilddrüsenpräparate ist in diesen Fällen sicherlich bemerkenswert, da für die typischen Fälle von Myxödem hohe Toleranz charakteristisch ist. Ein zwingender Grund für die Annahme einer Dysthyreose liegt aber meines Erachtens nicht vor. Es ist vor allem bekannt, daß ein degenerierter Herzmuskel gegen Thyreoidin außerordentlich empfindlich ist. Es ist wohl denkbar, daß ein geringer Überschuß von Thyreoidin schon die Herzfunktion alteriert, wenn die myxödematösen Erscheinungen noch nicht ganz zum Verschwinden gebracht sind. Endlich wäre noch zu untersuchen, ob die myxödemartigen Schwellungen der Haut überhaupt in ähnlichen Fällen immer ausschließlich auf Schilddrüseninsuffizienz beruhen. Vieles spricht, wie vorhin angedeutet, dafür, daß in solchen Fällen häufig auch andere Blutdrüsen degeneriert sind. Besonders häufig scheint eine gleichzeitige Erkrankung von Thyreoidea und Hypophyse zu sein. Bekanntlich finden sich bei Hypophyseninsuffizienz sehr häufig Veränderungen der Haut und trophische Störungen, die dem Myxödem ähnlich sind. Ich halte es wohl für möglich, daß in manchen Basedowfällen mit myxödemartigen Symptomen und in Fällen von Myxödem, welche auf Schilddrüsenbehandlung nur teilweise mit Besserung reagieren, manchmal sogar sehr rasch Zeichen von Hyperthyreoidismus zeigen, diese myxödemartigen Erscheinungen auf einer Insuffizienz der Hypophyse beruhen (s. auch das Kap. Hypophyse).

Manche Autoren sind geneigt, der Thymushyperplasie eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Morbus Basedowi zuzuschreiben. Schon v. Hansemann vermutet, daß die Fälle von „Thymusbasedow" auch klinisch abzugrenzen seien. Hart bezieht die Herzerscheinungen bei Morbus Basedowi auf die Thy-

mushyperplasie allein und sieht in solchen Fällen die Schilddrüsenhyperplasie als etwas Sekundäres an. Gebele sieht umgekehrt in der Vergrößerung der Thymusdrüse bei Morbus Basedowi einen kompensatorischen, die Wirkung des Hyperthyreoidismus abschwächenden Vorgang. Bemerkenswert sind besonders die Berichte von Garré und Capelle und Bayer über Exstirpation der Thymusdrüse bei Basedow. In dem Fall von Capelle und Bayer soll die Thymektomie keinen Einfluß auf die Struma, den Exophthalmus und die bulbären Symptome gehabt haben, hingegen sollen sich die kardialen Symptome gebessert haben. Die Mononukleose soll nach einigen Wochen verschwunden sein. Gebele bestreitet aber, daß die Thymusdrüse in diesem Fall vergrößert war und weist darauf hin, daß 5 Monate nach der Thymektomie doch wegen ausgesprochener Basedowscher Symptome ein operativer Eingriff an der Schilddrüse notwendig wurde. Nach E. Bircher soll Implantation von Thymusdrüse, die von an Mors thymica bei der Operation zugrunde gegangenen Individuen stammte, in die Bauchhöhle von Hunden vorübergehend Tachykardie, Aufregungszustände und Tremor hervorgerufen haben, auch soll sich eine Struma bei diesen Tieren entwickelt haben. Das, was klinisch und experimentell bisher über diesen Gegenstand vorliegt, scheint mir bei weitem noch nicht genügend, der Thymusdrüse eine so große Bedeutung zuzuschreiben, um einen thymogenen Basedow abzugrenzen.

Noch einige Worte über die Stellung des **Jods** in der Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. Jod findet sich in sehr vielen Organen, so in der Haut, der Lunge, den Ovarien, dem Dünndarm, im Blut, in der Leber, Galle, in den Haaren, ferner im glandulären Teil der Hypophyse (Blum, Bourget, Heffter, Drechsler u. a.). Der Jodgehalt der Schilddrüse ist aber meist viel (nach Justus 8—10 mal) höher als der der anderen verhältnismäßig jodreichen Organe. Die normale Schilddrüse des Menschen enthält nach Magnus-Levy ca. 0,3 bis 0,9 mg Jod pro 1 g Trockensubstanz. Die ganze Drüse enthält ca. 2—9 mg (Baumann, Oswald). Die Schilddrüsen von Föten und Neugeborenen sind jodfrei. Die Schilddrüse von Pflanzenfressern hat einen sehr hohen, die von Fleischfressern den niedrigsten Jodgehalt (Baumann, Roos, Oswald). Reichliche Fleischfütterung macht beim Hund die Schilddrüse sehr jodarm. Die Wirksamkeit der Schilddrüsensubstanz ist an ihren Gehalt an Jod gebunden und geht dem Jodgehalt parallel. Bekanntlich lassen sich alle Ausfallserscheinungen nach Schilddrüsenexstirpation durch Zufuhr jodhaltiger Schilddrüsensubstanz beheben. Der aus der Schilddrüse von Oswald dargestellte jodhaltige Eiweißkörper, das Jodthyreoglobulin, enthält ca. 1,75% Jod. Das durch Säurespaltung von Baumann gewonnene Jodothyrin enthält ca. 9,3%. Oswald erhält durch Säurespaltung des Thyreoglobulins ein jodreicheres Jodothyrin mit 14,29% Jod. Während das Jodthyreoglobulin die volle Wirkung der getrockneten Schilddrüsensubstanz zu besitzen scheint, ist das Jodothyrin weniger wirksam, wenn ihm auch sicherlich eine stoffwechselsteigernde Eigenschaft und eine Wirkung auf den kardiovaskulären Apparat in höherem Grade als künstlich jodierten Eiweißkörpern zukommt. Hinter der Wirkung der getrockneten Schilddrüsensubstanz bleibt seine Wirkung aber weit zurück. Während wir z. B. mit 2,7 g Tabletten (Bourrough, Welcome & Co.) in 3 Tagen deutliche Tachykardie und andere leichte Symptome des Thyreoidismus auftreten sahen, blieben später bei demselben Individuum 21 Bayersche Jodothyrintabletten täglich durch längere Zeit gereicht wirkungslos (Versuche von Dr. Fleming). Das Jodothyrin vermag auch nicht die Ausfallserscheinungen, welche bei jugendlichen Tieren nach Thyreoidektomie auftreten, zu beheben (Pick und Pineles). Ebenso wie durch die Säurespaltung verliert die Schilddrüsensubstanz auch, wenn sie längere Zeit Verdauungs-

fermenten ausgesetzt wird, an Wirksamkeit. Kurzdauernde peptische und tryptische Verdauung scheint die spezifische Substanz nicht zu verändern, da wir ja bei peroraler Darreichung die volle Wirkung hervorzubringen imstande sind. Aus allen Versuchen geht hervor, daß die Schilddrüse das Jod in eine spezifische organische Verbindung überführt, die vielleicht das Jodthyreoglobulin ist.

Der Jodgehalt pathologisch veränderter Schilddrüsen ist sehr verschieden. Die rein parenchymatösen Basedowstrumen enthalten fast kein Jod, kolloidreiche Strumen sind jodreich. Untersuchungen von Oswald, A. Kocher u. a. haben ergeben, daß der Jodgehalt kolloidreicher Strumen zwar absolut größer ist als der normaler Schilddrüsen, relativ d. h. auf die Gesamtschilddrüsensubstanz bezogen aber geringer. Hingegen ist der Gehalt an Thyreoglobulin absolut und relativ größer; in Kolloidkröpfen findet sich also entweder ein jodärmeres Jodthyreoglobulin oder weniger Jodthyreoglobulin und mehr Thyreoglobulin. Wahrscheinlich wird in der Basedowstruma das gebildete Jodthyreoglobulin infolge der gesteigerten Durchblutung sofort in die Zirkulation gebracht.

Durch Zufuhr anorganischen Jods läßt sich die Funktion der Schilddrüse, wenn das Organ pathologisch verändert ist, beeinflussen. Individuen mit normaler Schilddrüse scheiden den Jodüberschuß ziemlich prompt wieder aus, ohne daß das Jodgleichgewicht gestört wird. Strumöse Individuen verhalten sich nun nach den Untersuchungen von A. Kocher sehr verschieden; bei Strumen mit reichlich funktionierendem Parenchym wird mehr Jod ausgeschieden als eingeführt, es wird Schilddrüsengewebe eingeschmolzen und es können Symptome des Thyreoidismus auftreten. Bei Strumen mit viel relativ jodarmem Kolloid wird dieses zuerst jodiert, es kommt daher zu Jodretention, bei fortgesetzter Jodbehandlung kann es aber doch zur Einschmelzung des Kolloids und zu Thyreoidismus kommen. Zufuhr von Phosphorsalzen soll die Anreicherung mit Jod begünstigen und die Einschmelzung des Gewebes hintanhalten. Diese Versuche lassen die alte Erfahrung verständlich erscheinen, daß bei gewissen Strumaformen Zufuhr selbst sehr geringer Mengen von Jod zu Erscheinungen von Thyreoidismus führt.

Die Untersuchungen Kochers stehen in engster Beziehung zu den viel älteren Erfahrungen über den sog. Jodbasedow. Coindet in Genf führte 1820 das Jod in die Therapie ein. Schon kurze Zeit nachher wurde von Coindet selbst, von Gautier, d'Espine, Rilliet u. a. berichtet, daß nach Zufuhr von Jod oft eine Reihe von Symptomen auftreten, die sich von denen des akuten Jodismus (Akne, Katarrhe der Schleimhäute etc.) streng unterscheiden. Jene Symptome (Tachykardie, Tremor, Aufgeregtheit, Abmagerung etc.) können sich bei strumösen Individuen schon nach Zufuhr minimaler Mengen von Jod entwickeln und die Medikation lange überdauern. Schon Lebert vertrat die Ansicht, daß die Jodzufuhr in solchen Fällen zu rascher Resorption von Schilddrüsensubstanz führe und die erwähnten Symptome darauf zurückzuführen seien. Breuer erklärte den Widerspruch, den diese Beobachtungen in Paris fanden, dadurch, daß nur gewisse Formen von Strumen, wie sie sich z. B. in Genf oder Wien finden, auf die Jodzufuhr in dieser Weise reagieren. Die regionäre Verschiedenheit in der Empfindlichkeit gegen Jod geht aus einer größeren Versuchsreihe Fleischmanns hervor. Fleischmann sah nach Jodzufuhr bei den untersuchten Personen in Basel in 68%, in Bern in 23%, in Berlin nur in 3,7% Pulsbeschleunigung auftreten. Auch in Heidelberg warnt Krehl vor Jodgebrauch. Nach den Angaben von Breuer, Kocher, Möbius, Ortner, Goldflam (letzterer bei Einspritzung von Jodipin bei einem Tabiker) kann sich besonders bei jüngeren Individuen sogar ein typischer Morbus Basedowi entwickeln, auch in Fällen, in denen vor der Jodbehandlung keine Struma bestand; oder es kam sich in Fällen von abgeheiltem Basedow ein schweres Rezidiv unter

neuerlichem Anwachsen der Schilddrüse einstellen. Der vorhin beschriebene Fall B. (Beobachtung X) bietet ein Beispiel hierfür; oder es kann ein bestehender Basedow durch Jodtherapie bedeutend verschlechtert werden (vgl. den Fall S. Schm.). In Wien liegen die Verhältnisse auch nach meinen Erfahrungen so, daß man bei jüngeren Personen mit diffusen weichen Strumen vor dem Gebrauch von Jod direkt warnen muß. Pineles hat besonders häufig bei Kropfträgern aus Familien, in denen Basedow oder Diabetes vorkommen oder eine neuropathische Veranlagung besteht, nach oft minimalem Jodgebrauch die Erscheinungen des Thyreoidismus auftreten sehen.

Es dürfte wohl richtig sein, die Fälle von einfachem Jodthyreoidismus von jenen des Jodbasedow zu scheiden, wenn es natürlich auch Übergänge zwischen beiden Formen gibt. Bei den ersteren kommt es unter Jodzufuhr zu rascher Einschmelzung von Schilddrüsengewebe und dadurch zu den Erscheinungen des Thyreoidismus. Nach Aussetzen der Jodmedikation gehen die Erscheinungen meist rasch wieder zurück und das Volumen der Schilddrüse verändert sich nicht oder wird kleiner. In den Fällen von Jodbasedow hingegen nimmt die Schilddrüse an Volumen zu und die Basedowischen Erscheinungen können die Jodmedikation lang überdauern.

Über die **Ätiologie** des Morbus Basedowi wissen wir nichts Sicheres. Die Kropfnoxe kann nur eine untergeordnete Rolle spielen, da gerade die vollentwickelten Formen des Morbus Basedowi in Kropfgegenden selten sind. Neuropathische Veranlagung ist höchstens als disponierendes Moment, psychische und körperliche Traumen sind ebenso wie Jod- und Schilddrüsenmedikation als auslösende Momente anzusehen. Häufig entwickelt sich der Morbus Basedowi im Anschluß an akute Infektionskrankheiten (akuter Gelenkrheumatismus, Angina, Typhus, Scharlach usw.). In manchen Fällen geht eine sog. idiopathische Thyreoiditis voraus. Endlich sei erwähnt, daß Kahn und ich in mehreren Fällen von abklingender Tetanie Schilddrüsenschwellung mit deutlichen Basedowischen Symptomen auftreten sahen. Da ferner die echte Basedowstruma Lymphocytenanhäufungen zeigt und die perithyreoidalen Lymphdrüsen in solchen Fällen geschwollen sind, so haben manche Autoren an eine infektiöse Ätiologie des Morbus Basedowi gedacht. Diese Annahme befriedigt aber nicht, da sich viele Basedowfälle aus voller Gesundheit entwickeln und ganz fieberfrei verlaufen. Es ist die akute Infektion daher mit Möbius, de Quervain u. a. nur als Bindeglied anzusehen. Die Annahme eines thymogenen Morbus Basedow scheint mir, wie früher schon ausgeführt, heute noch wenig begründet. Auch diejenigen, welche alle Symptome des Morbus Basedowi von der Funktionssteigerung der Schilddrüse ableiten, müssen bekennen, daß die eigentliche Ursache dieser Funktionssteigerung bisher unbekannt ist. Da die Sekretion der Schilddrüse vom Zentralnervensystem aus reguliert wird, so hat man neuerdings wiederum funktionelle Veränderungen der nervösen Zentren angenommen (Wiener), und sich so der bulbären Theorie Charcots und Geigels genähert (Oppenheim). Nach dieser Theorie sind manche Basedowsymptome, vor allem die durch künstlichen Thyreoidismus so schwer zu erzeugenden Augensymptome, der Schilddrüsenschwellung koordiniert. Diese Theorie würde wenigstens die seltene Beobachtung erklären, daß der Exophthalmus auch einseitig auftreten kann (Fr. Müller, Roasenda, Kocher u. a.).

Die Ausführungen über Theorie und Ätiologie der Hyperthyreose, lassen erkennen, daß das Wesen der Basedowschen Erkrankung noch nicht geklärt ist. Die meisten Symptome lassen sich auf den Hyperthyreoidismus zurückführen, die Ursache des Hyperthyreoidismus ist möglicherweise zentral bedingt und es sind

so vielleicht eine Reihe von Symptomen und Alterationen in der Funktion anderer Blutdrüsen dem Hyperthyreoidismus koordiniert. Endlich sei hier noch auf die nicht seltene Kombination Basedowähnlicher Symptome und selbst typischer Hyperthyreose mit den Trophoneurosen (Sklerodermie!) hingewiesen, die in dieser Beleuchtung an Wert gewinnt (vgl. Kap. I).

Formen des Morbus Basedowi. Infolge der großen Mannigfaltigkeit, welche der Morbus Basedowi in seinen Erscheinungen und in seinem Verlaufe darbietet, bestand von jeher das Bestreben, einzelne Symptome als Kardinalsymptome hervorzuheben und gewissen anscheinend weiter abstehenden Syndromen eine größere nosologische Selbständigkeit zu verleihen. Ursprünglich wurden die Symptome der sog. Merseburger Trias — Exophthalmus, Struma und Tachykardie — als Kardinalsymptome angenommen. Der Exophthalmus fehlt aber in einem nicht geringen Teil der Fälle von Morbus Basedowi, ferner kam durch Pierre Marie ein neues Kardinalsymptom hinzu, der Tremor. Die Tatsache, daß der Exophthalmus oft dauernd fehlt, veranlaßte Pierre Marie zur Aufstellung der Formes frustes, der verwischten oder besser der unvollkommenen Formen, während Charcot früher unter einer Forme fruste den Restzustand nach Besserung der klassischen Form verstanden hatte. Gauthier und Buschan unterschieden den echten Morbus Basedowi und den pseudo- oder sekundären Morbus Basedowi, den ersteren faßten sie als allgemeine Neurose mit Vorherrschen der psychischen und vasomotorischen Sphäre auf, der letztere würde durch andere Störungen im Organismus unter anderem auch durch eine Funktionsstörung der Schilddrüse hervorgerufen. Möbius unterscheidet den primären und sekundären Morbus Basedowi, je nachdem sich die Funktionsänderung in einer vorher normalen oder in einer kropfig entarteten Schilddrüse entwickelt. Der sekundäre Morbus Basedowi verlaufe gewöhnlich chronisch und sei oft unvollständig, der primäre oft akut und symptomenreich. Der sekundären Form entspricht der Goître basedowifié (Revilliod und Pierre Marie). Möbius mißt aber dieser Unterscheidung keine zu große Bedeutung bei, da er die Funktionsänderung der Schilddrüse in den Mittelpunkt stellt. „Das Kardinalsymptom schlechtweg sei die Tachykardie." Th. Kocher unterscheidet zwischen den vollentwickelten Formen und den sog. hyperthyreotoxischen Äquivalenten.

Als eine besondere, selbständigere Form hat Fr. Kraus das sog. Kropfherz abgetrennt. Abgesehen von jenen Herzstörungen, die durch mechanische Behinderung der Zirkulation oder der Respiration entstehen, gibt es bei Kröpfen nach Kraus noch eine durch Fernwirkung des Schilddrüsensekretes erzeugte Herzstörung, die noch mit anderen hyperthyreoidalen Symptomen einhergeht.

Eppinger und Heß unterscheiden zwischen sympathikotonischen und vagotonischen Formen, je nachdem die Reizsymptome von seiten der autonomen oder sympathischen Nerven überwiegen. Charakteristisch für die vagotonischen Fälle sei „ein relativ geringer Grad von Tachykardie, dabei aber subjektiv stark ausgesprochene Herzbeschwerden, deutlich ausgeprägter Gräfe und weite Lidspalten, fehlender Möbius, geringe Protrusio bulbi, starke Tränensekretion, Schweißausbrüche, Diarrhöen, Beschwerden, die auf Hyperazidität zurückzuführen sind, ev. Eosinophilie und Störungen der Atemrhytmik und Mechanik, fehlende alimentäre Glykosurie" bei den sympathikotonischen Fällen fanden Eppinger und Heß „starke Protrusio bulbi, keinen Gräfe ev. Löwische Reaktion, deutlichen Möbius, oft trockene Bulbi, sehr gesteigerte Herztätigkeit mit geringer Betonung subjektiver Störungen, fehlende Schweiße und Diarrhöen, starken Haarausfall, Neigung zu Fiebersteigerung, fehlende Eosinophilie, keinerlei Atmungsstörungen, alimentäre Glykosurie".

Die Deutung mancher der angeführten Symptome als sympathiko- resp.

vagotonisch ist noch ganz unsicher. So ist z. B. die Deutung der Schweiße als vagotonisch nicht genügend begründet, da wir bisher über den Verlauf autonomer Nerven zur Haut nichts wissen. Die Deutung der einzelnen Phänomene wird noch dadurch erschwert, daß es sowohl sympathische fördernde und hemmende, wie autonome fördernde und hemmende Fasern gibt. Die alimentäre Glykosurie kann ich nicht als sympathikotonisch auffassen, da nach unseren Untersuchungen der alimentäre Faktor vom nervösen streng zu trennen ist und für jenen die Funktionsbreite des Pankreas ausschlaggebend ist. Ferner gibt es zweifellos Fälle, wie Eppinger und Heß selbst und neuerdings v. Noorden jun. hervorheben, in deren Verlauf einmal mehr die sympathikotonischen, ein andermal mehr die autonomotonischen Symptome hervortreten. Vor allem aber ist, wie wir später sehen werden, die Tachykardie als das Kardinalsymptom des Basedow schlechtweg aufzufassen und andererseits sind die Schweiße resp. die stärkere Durchfeuchtung der Haut so außerordentlich häufig, daß wir im Sinne von Eppinger und Heß fast nie von einen rein sympathischen Typus sprechen können. Alles spricht m. E. dafür, daß sich beim Morbus Basedowi das gesamte vegetative Nervensystem in einem Zustand der Übererregung befindet und daß die Stimmungsbilder des vegetativen Nervensystems ungemein mannigfaltig und stets wechselnd sind.

In neuester Zeit ist besonders Stern für die größere Selbständigkeit gewisser Basedowformen, die er als Basedowoid bezeichnet, eingetreten. In gewisser Beziehung ist hierin ein Rückgreifen auf die Ansichten von Gauthier und Buschan unverkennbar. Die klassische Form trennt Stern in den echten und degenerativen Morbus Basedowi, je nachdem sich die Krankheit in einem vorher normalen oder in einem neuropathischen Individuum entwickelt. Aus der großen Gruppe der Formes frustes trennt Stern das Kraussche Kropfherz ab, die übrigen Formen entstünden regelmäßig auf einer originär degenerativneuropathischen Anlage. Basedowoid und Basedow sollen sich wesentlich durch Beginn, Verlauf und Prognose unterscheiden; sie gehen nach Stern nie ineinander über. Chvostek schließt sich Stern im großen ganzen an, nur möchte er als Formes frustes die wirklich abortiv und leicht verlaufenden Fälle von echtem Morbus Basedowi bezeichnet wissen. Langelaan hält das Sternsche Basedowoid für einen Basedow auf asthenischer Grundlage. Die praktische Bedeutung einer klinischen Differenzierung der einzelnen Formen ist ohne weiteres verständlich, wenn durch dieselbe Aufschlüsse über Prognose und Therapie gegeben werden. Auf der anderen Seite möchte ich aber mit Nachdruck auf die Gefahr hinweisen, die darin besteht, daß durch die Betonung der unterscheidenden Merkmale die mühsam errungene Auffassung von der pathogenetischen Zusammengehörigkeit der hyperthyreoidalen Syndrome zu sehr in den Hintergrund gedrängt wird. Dasselbe gilt auch für die Feststellung, welche Symptome da sein müssen, wenn wir die Diagnose der Hyperthyreose d. h. des Morbus Basedowi im weitesten Sinne stellen wollen. Es scheint mir zweckmäßig zur Klärung dieser Fragen den umgekehrten Weg einzuschlagen und festzustellen, welches Symptom oder welche Symptome beim künstlichen Thyreoidismus konstant und am frühesten auftreten. Nach unseren diesbezüglichen Untersuchungen scheint es zweifellos, daß die kardiovaskulären Symptome, besonders die Tachykardie, hier prädominieren. Zur Tachykardie können sich Schweiße oder Mononukleose oder psychische Erregbarkeit oder Kopfschmerzen usw. gesellen. Das am zweithäufigsten auftretende Symptom ist nach unseren Beobachtungen die größere Feuchtigkeit der Haut, welche nur in seltenen Fällen fehlt. Gesellen sich dazu andere Symptome, so gelangen wir zu Syndromen, wie Tachykardie, Schweiße, Kopfschmerzen oder Tachykardie, Schweiße, Tremor oder Tachykardie, Schweiße, Mononukleose usw. Wir

kommen also auf diesem Wege zu der Auffassung von Charcot und Möbius zurück, daß die Herz- resp. Gefäßstörung schlechtweg das Kardinalsymptom des Hyperthyreoidismus ist; bei etwas längerer Einwirkung des Hyperthyreoidismus sind wohl Tachykardie, Mononukleose und Tremor als Kardinalsymptome anzusehen, wozu sich dann in den meisten Fällen die Steigerung des Stoffwechsels gesellt. Von da bis zum ausgesprochenen Exophthalmus ist noch ein weiter Schritt, wahrscheinlich ist dazu eine enorme Überschwemmung des Blutes mit Schilddrüsensekret, vielleicht sind auch noch andere in ihrem Wesen unklare konstitutionelle Momente notwendig. In den vollentwickelten Fällen haben wir immer einen hochgradigen Erregungszustand nahezu des gesamten vegetativen Nervensystems vor uns. Diese Betrachtungsweise führt zu der Möbiusschen Anschauung zurück, daß allen Basedowischen Syndromen ein gemeinsamer Kern zukommt. Die klassische Form des Morbus Basedowi zeichnet sich nur durch eine stärkere Betonung der Augensymptome, durch eine bedeutendere Steigerung der Stoffwechselvorgänge und durch ihr rascheres Entstehen aus, während die Sternsche Basedowoid gewöhnlich von vornherein einen schleichenden Verlauf zeigt.

Von diesen beiden Formen — der klassischen Form und der Forme fruste — ist nur das Kraus-Minnichsche Kropfherz scharf abzutrennen. Die neueren Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Herzstörungen hier nicht rein hyperthyreoidalen Ursprungs sind, sondern daß sich die Kropfnoxe direkt an ihrem Zustandekommen beteiligt. Ich will daher diese Form bei der kretinischen Degeneration besprechen.

Verlauf. Sowohl die klassische Form des Morbus Basedowi wie die Formes frustes zeigen die größte Mannigfaltigkeit in ihrem Verlauf. Die klassische Form kann sich aus voller Gesundheit entwickeln, oft in perakuter Weise z. B. während des Schwimmens (Přibram) oder wenige Stunden nach einer Tonsillotomie (Patterson); sie kann in kurzer Zeit wieder ausheilen, wobei die Augensymptome völlig verschwinden können, sie kann unter stürmischen Erscheinungen (Delirien, prämortaler Temperatursteigerung) zum Tod führen oder in eine chronische Form mit Remissionen und erneuten Schüben übergehen. Sie kann auch nach vielen Jahren noch eine überraschende Wendung zum Besseren zeigen und ev. mit Hinterlassung des definitiv gewordenen Exophthalmus, ausheilen; Rezidive dieser Form sind häufig; in andern Fällen führt sie zu schwerer, irreparabler Kachexie. Die klassische Form kann auch sowohl bei vorher normalen als auch bei neuropathisch belasteten Individuen allmählich beginnen, ganz das Bild einer Forme fruste zeigen und sich erst später durch irgend ein auslösendes Moment oder ohne erkennbare Ursache vollentwickeln.

Unter den Formes frustes gibt es leichte, rasch beginnende, abortive Fälle. In den Fällen mit Fettstühlen und Glykosurie scheint es sich meist um abortiv verlaufende Formes frustes (ohne Augensymptome) zu handeln. Mehrere der von mir beobachteten Fälle setzten nach einem Trauma ein, bei der großen Mehrzahl der Formes frustes ist aber ein ganz allmählicher Beginn die Regel; besonders bei jenen auf neuropathischer Grundlage bestehenden Formen, die Stern als Basedowoid bezeichnet, reicht der Beginn oft bis in die Jugend zurück und es können Jahrzehnte vergehen, bis das Krankheitsbild einigermaßen deutlich wird. In solchen chronischen Fällen treten dann die trophischen Störungen stark hervor. Es ist Sterns großes Verdienst, darauf hingewiesen zu haben, daß diese Form quoad sanationem im allgemeinen eine viel ungünstigere Prognose gibt. Hingegen kann ich der Annahme Sterns, daß das „Basedowoid“ niemals in die klassische Form des Morbus Basedowi übergeht, nicht beipflichten. Es scheint mir der typische Basedow auf degenerativer Grund-

lage (Sterns degenerativer Basedow) kaum etwas anderes zu sein als ein Basedowoid mit akuter Exazerbation.

Die **Diagnose** der klassischen Form ist leicht, differentialdiagnostische Schwierigkeiten gibt es nur bei den Formes frustes. Alkoholismus, Nikotinismus können Tachykardie und Tremor erzeugen; die Anamnese, ev. der Nachweis eines zentralen Skotoms kann die Diagnose auf den richtigen Weg leiten (Chvostek). Fr. Müller hat auf die Ähnlichkeit der chronischen Bleiintoxikation mit den Formes frustes hingewiesen. Hier ist auf den Bleisaum und auf die gekörnten Erythrocyten zu achten, doch habe ich auch einen Fall von Kombination beider Zustände gesehen. Schwierigkeiten kann ferner die Entscheidung der Frage bringen, ob Basedowische Symptome wie Tachykardie, Pigmentverschiebungen, Labilität des Gefäßsystems, welche gewisse Trophoneurosen des vegetativen Nervensystems wie die Sklerodermie öfters begleiten, auf einer gleichzeitigen Hyperthyreose beruhen oder der Grundkrankheit als solcher zukommen. Cassirer weist darauf hin, daß ein leichter Grad von Exophthalmus durch die sklerodermische Maske vorgetäuscht werden kann. Das Vorhandensein einer Basedowstruma ist in solchen Fällen erforderlich, um mit einiger Wahrnehmlichkeit von einer Kombination mit Morbus Basedowi sprechen zu können. Am schwierigsten ist die Differentialdiagnose gegenüber der kardiovaskulären Neurose Chvosteks, bei welcher Tachykardie, Dermographismus, Neigung zu Schweißen und feinwelliger Tremor vorkommen. Große Labilität der Herzerscheinungen sprechen für Neurose, Vergrößerung der Schilddrüse und leichte Augensymptome, Steigerung des Umsatzes (v. Noorden) und besonders eine bestehende Mononukleose sprechen für Hyperthyreoidismus. In manchen Fällen kann, wie Chvostek hervorhebt, eine sichere Diagnose oft erst aus dem Dekursus gestellt werden. Bei Personen, welche mit Klagen über leichte Abmagerung, Nervosität, Herzklopfen und psychische Erregbarkeit zum Arzt kommen, wird oft die Feststellung, daß sie Jod gebraucht haben, auf den richtigen Weg führen. Für die Beurteilung ev. vorhandener Fettstühle ist das Zurücktreten ungespaltenen Neutralfettes und das Vorherrschen feinverteilter Seifenschollen und Fettsäurenadeln, für die Beurteilung einer komplizierenden Glykosurie der Umstand maßgebend, daß die echte thyreogene Glykosurie meist nur geringe Intensität zeigt und mit Besserung oder Rückgang der Basedowischen Symptome nicht nur verschwindet, sondern daß sehr rasch wieder hohe ev. normale Toleranz für Kohlehydrate eintritt.

Prognose und Therapie. Seit dem Beginn der operativen Ära in der Behandlung des Morbus Basedowi steht die Frage, ob die chirurgische Behandlung der internen überlegen ist, im Vordergrund des Interesses. Bei der großen Mannigfaltigkeit des Verlaufes des Morbus Basedowi ist begreiflich, daß diese Frage nur durch ein sehr großes statistisches Material gelöst werden kann. Wir müssen daher zuerst die Frage aufwerfen, welche Prognose die rein intern behandelten Fälle von Morbus Basedowi geben. Die große Schwierigkeit liegt darin, daß von internistischer Seite meist nur die schwereren, weil interessanteren Fälle publiziert werden, und daß ferner dieses Material hauptsächlich aus Kliniken und Ambulatorien, also aus den ärmeren Bevölkerungsklassen stammt; und doch ist, wie v. Noorden betonte, der Verlauf des Morbus Basedowi in hohem Grade davon abhängig, ob der Patient lange Zeit hindurch nur der Wiederherstellung seiner Gesundheit leben kann. Das Material der einzelnen Statistiken ist also ein sehr ungleichartiges. In einem Punkt stimmen alle Angaben von internistischer Seite überein, daß bei den milden Formen des Morbus Basedowi die Heilung die Regel ist, wofern sich die Patienten genügend lange schonen können (v. Noorden, Oppenheim, Přibram, Chvostek, Mackenzie, Murray, Quine u. v. a.). Spezielle Angaben über die

Heilbarkeit schwererer Fälle liegen nicht vor. Die Angaben über die Heilbarkeit betreffen immer nur die leichten und schweren Formen zusammen. Ich erwähne A. Kochers Statistik (interne Fälle) mit 18%, Syllabas mit 26%, Sterns (von 19 Fällen 9 nahezu geheilt), Mackenzies mit 50% (sehr guter Erfolg), Quines mit 60—70%, Klemm mit 25 Heilungen unter 32 Fällen. Ebenso schwierig ist eine Vorstellung über die Mortalität (Tod an Morbus Basedowi selbst, nicht an interkurrenten Krankheiten) zu gewinnen. Sattler hat die Literatur unter Berücksichtigung der nicht zu einseitigen Statistiken zusammengestellt und kommt zu ca. 11%, Kocher gibt 22% an, Leischner und Marburg 12—25%, bei den akuten Fällen schätzt aber Mackenzie die Mortalität auf 30%; bei Fällen, bei denen sich Ikterus entwickelt, ist die Prognose äußerst ernst. Zwischen diesen beiden Extremen — Heilung und Tod — liegen die chronischen und mehr oder weniger gebesserten Fälle, über deren Verhältnis zueinander die Angaben wieder weit auseinandergehen. So gibt Kocher an: 33% ungeheilt, 27% gebessert; Syllaba: 36% gebessert; Stern von 19 Fällen mit klassischem Morbus Basedowi 6 Fälle mit leichter Besserung, 3 ungeheilt; Stern betont, daß die Besserung oft nach vielen Jahren noch einsetzen könne. Von großer praktischer Wichtigkeit ist das Resultat der Sternschen Arbeit insofern, als sie zeigt, daß die Fälle mit degenerativ-neuropathischer Anlage sich verhältnismäßig selten zu voller Höhe entwickeln, an Morbus Basedowi selbst kaum sterben, hingegen selten völlig ausheilen.

Die Ungleichmäßigkeit des Materials wird trotz der großen Zahlen, wie schon erwähnt, kein sicheres Resultat geben, bevor nicht nach dem Vorschlage v. Noordens getrennte Statistiken für die wohlsituierten und die ärmeren Bevölkerungsklassen vorliegen. Bevor ich auf die interne Behandlung eingehe, möchte ich gleich einige Angaben über den Erfolg der Operation anschließen. Bezüglich der Operationsmethode sei kurz erwähnt, daß die Unterbindung der Schilddrüsenarterien, weil unsicher, heute verlassen und daß meist die Enukleationsresektion geübt wird, ev. wird Exzision und Ligatur kombiniert. Die von Jaboulay eingeführte, besonders von Jonnescu geübte und von Abadie gerühmte Resektion des Sympathikus hat wenig Verbreitung gefunden. Neuerdings gibt Bérard an, unter 40 Operationen 8 völlige Heilungen gesehen zu haben, 5 starben an der Operation, bei 16 blieb noch ein kleiner Kropf zurück, 5 wurden gebessert, 5 blieben unbeeinflußt. Die neueste Statistik Kochers umfaßt 376 eigene Fälle, davon sind 76% geheilt (bei $\frac{1}{4}$ derselben blieb der Exophthalmus bestehen). Die Mortalität betrug 3,9%, die übrigen sind gebessert oder ungeheilt; bei $\frac{1}{3}$ der Fälle wurde mehrmals operiert, bis das gewünschte Resultat erreicht war. Leischner und Marburg berichten über 45 Fälle (ohne Kompressionserscheinungen) aus der Klinik v. Eiselsbergs, davon sind 6 Todesfälle (3 davon allerdings unter den ersten 4 Operationen), 18 geheilt, 8 gebessert; Mayo hat unter 405 Fällen 4,75% Mortalität und 70% Heilung, Schultze (Riedel) unter 50 Fällen 72% Heilung, 12% Besserung, 2% Mißerfolge, 12% Todesfälle; Landström hatte unter 38 Fällen 52,6% Heilung, 18,4% Besserung, 29% Mißerfolge, darunter 5,5% Todesfälle. Auf die älteren Zusammenstellungen gehe ich nicht ein; sie sind weniger wertvoll, da die Operationsmethodik sich seither gebessert und wohl auch die Indikationsstellung sich etwas geändert hat.

Wenn wir bedenken, daß unter den operierten Fällen wohl gerade die milden Fälle aus besser situierten Kreisen selten sein dürften, daß also die chirurgischen Statistiken hauptsächlich schwerere Fälle enthalten, so unterliegt es keinem Zweifel, daß die chirurgische Behandlung im allgemeinen der internen überlegen ist. Dazu kommt noch, daß nach der Operation die Tachykardie meist in verhältnismäßig kurzer Zeit absinkt, das Körpergewicht auch ohne

Spitalspflege rasch zunimmt und schnell Arbeitsfähigkeit erreicht wird. Der Schwerpunkt der Frage ist daher heute auf eine möglichst genaue Indikationsstellung zu legen. Milden Fällen in gut situierten Kreisen dürfte wohl die Operation nicht anzuraten sein, ebensowenig jenen chronischen Formes frustes mit degenerativ-neuropathischer Veranlagung (Sterns Basedowoid). Auch Kocher weist darauf hin, daß die Erfolge bei diesen Fällen weniger befriedigend sind. Auf jeden Fall indiziert ist die Operation bei Fällen mit Kompressionserscheinungen. Für die Fälle mit reinem Morbus Basedowi kann ferner die soziale Stellung entscheidend sein, da wie erwähnt die Operation ohne Zweifel viel rascher und sicherer zur Arbeitsfähigkeit führt. Ein gewisses Risiko ist mit der Operation immer verbunden, besonders dann, wenn ein Status thymicolymphaticus vorhanden ist. Nach der bereits erwähnten Statistik von Capelle hatten nahezu 100% der bei der Operation gebliebenen Fälle von Morbus Basedowi eine hyperplastische Thymusdrüse. Hotz hat daher vorgeschlagen, von der Operation abzusehen, wenn die Rötgendurchleuchtung einen Thymusschatten ergibt. Der Nachweis einer vergrößerten Thymus mittelst des Röntgenverfahrens ist aber sehr unsicher. Kostlivý meint, daß bei den Fällen ohne Mononukleose die Operation besonders gefährlich sei. Dies scheint mir in Anbetracht der Schwankungen, die die Mononukleose bei ein und demselben Fall zeigen kann (siehe früher) nicht zutreffend. Alle diese Fragen sind bisher noch nicht genügend durchgearbeitet.

Eine andere Frage ist, ob man frühzeitig operieren oder ob man erst den Erfolg der internen Therapie abwarten soll. Ein längeres Zuwarten ist jedenfalls unzweckmäßig, wenn die Herzerscheinungen stark ausgesprochen sind, da die Operation um so weniger Erfolg verspricht, je weiter die Herzdilatation und die degenerativen Veränderungen des Herzfleisches und anderer Organe vorgeschritten sind. Hingegen soll eine kürzere interne Vorbehandlung nach Kocher vorteilhaft sein, wofern nicht eine Indicatio vitalis die sofortige Operation notwendig macht.

Eine lebhafte Diskussion wurde in neuester Zeit über die Zulässigkeit resp. über den Wert der Bestrahlung der Schilddrüse mit Röntgenstrahlen als Behandlungsmethode des Morbus Basedowi geführt. Diese wurde von Beck entdeckt, in Deutschland zuerst von Görl geübt, in Wien von Holzknecht und G. Schwarz warm empfohlen. Schwarz hat über 40 Fälle berichtet, bei welchen nach der Bestrahlung die nervösen Symptome stets, die Tachykardie fast regelmäßig verschwand; in $^2/_3$ der Fälle erfolgte Gewichtszunahme, in ca. der Hälfte bildete sich der Exophthalmus zurück, nur in ca. $^1/_3$ wurde die Struma verkleinert. Auch die Fälle, welche Holzknecht später veröffentlichte, zeigten ein gleich gutes Resultat. v. Eiselsberg wies aber darauf hin, daß er in drei mit Röntgenstrahlen behandelten Fällen, die später zur Operation kamen, Verwachsungen der Schilddrüse mit der Umgebung beobachtete, durch welche die Operation sich wesentlich schwerer gestaltete. Auch Hochenegg berichtete über drei analoge Fälle. Es scheint mir vorderhand noch nicht ganz sicher, ob solche Verwachsungen ausschließlich auf die Röntgentherapie zurückzuführen sind. Kocher betont ausdrücklich, daß die Operation bei Basedowstrumen durch eine besondere Derbheit des peristrumösen Bindegewebes, durch Verwachsungen der äußeren Kropfkapsel mit der Struma, kurz durch Veränderungen, welche denen bei einer chronischen Entzündung gleichen und sich nach längerer Behandlung mit Jodsalbe oft bei Strumen finden, sehr erschwert werde; andererseits ist ja von vornherein zu erwarten, daß auf die Röntgenbestrahlung reaktive Erscheinungen folgen, daß dadurch jedenfalls die Entwicklung solcher Verwachsungen begünstigt wird und daß die Zerreißlichkeit der Gefäße eine Gefahr bildet. In der Diskussion, welche der

Vorstellung Holzknechts in der Wiener Gesellschaft der Ärzte folgte, haben v. Noorden und v. Strümpell bezüglich der Röntgentherapie einen abwartenden Standpunkt eingenommen, während v. Wagner und Chvostek sich ablehnend verhielten. Bei einer Anzahl von Fällen, die ich seither aus der I. med. Klinik veröffentlichte, habe ich recht gute Erfolge von der Röntgenbehandlung gesehen.

Ich führe nur folgende Beispiele an: In einem Falle verschwand die spontane Glykosurie mit dem Tage der ersten Bestrahlung, in einem anderen begann die Körpergewichtskurve, die trotz wochenlanger Spitalbehandlung dauernd absank, schon wenige Tage nach der ersten Bestrahlung anzusteigen, die Diarrhöen verschwanden und nach wenigen Wochen konnte der Patient wieder sein Studium als Techniker aufnehmen.

Was nun die interne Therapie des Morbus Basedowi anbelangt, so muß leider vorausgeschickt werden, daß alle Versuche, eine spezifische Behandlungsmethode zu finden, bisher zu einem sicheren Resultate nicht geführt haben. Ballet und Enriquez haben zuerst das Serum thyreoidektomierter Tiere, Burghart und Blumenthal das Serum von Myxödemkranken, Sorgo das Fleisch schilddrüsenloser Tiere zu therapeutischen Zwecken verwendet. Möbius verwandte das Serum schilddrüsenloser herbivorer Tiere [Antithyreoidin (Mercksches Präparat) oder Thyreoideetin (Parke-Davis)]. Lanz verwandte die Milch schilddrüsenloser Tiere (Rodagen = Milchpulver schilddrüsenloser Ziegen + Milchzucker āā)]. Lépine stellte durch Verfütterung von Thyreoidin bei Ziegen ein „Immunserum" dar. Endlich sei noch das thyreotoxische Serum von Beebe erwähnt. v. Mikulicz hat die Fütterung von Thymussubstanz empfohlen. Alle diese therapeutischen Vorschläge wurden anfangs meist mit Enthusiasmus gerühmt, Besserungen hat man aber nur bei leichten Fällen gesehen, bei welchen der Erfolg nicht mit Sicherheit auf das angewandte Mittel bezogen werden kann. In den letzten Jahren sind denn auch die Angaben über günstige Erfolge immer spärlicher geworden. Die Skepsis ist um so mehr berechtigt, als alle Autoren, welche den Einfluß von Thymus, Rodagen oder Antithyreoidinserum auf den Stoffwechsel untersuchten, nur negative Resultate zu verzeichnen hatten (Magnus-Levy, Stüve, Salomon). A. Kocher empfiehlt neutrales Natrium phosphoricum (bis 6 g p. d.), welches die Ausschwemmung jodhaltigen Sekretes aus der Schilddrüse hintanhalten soll. Über den Wert dieser Behandlungsmethode stimmen die Ansichten bisher auch nicht überein. Auch sonst versagt die medikamentöse Behandlung fast immer. Alle Autoren sind z. B. darüber einig, daß die Digitalis die Herzbeschwerden eher verschlechtert. Auch die Diarrhöen und das Erbrechen werden durch Medikamente nur wenig beeinflußt.

Von der experimentellen Festellung Loebs und Fröhlichs u. Chiaris ausgehend, daß Kalzium einen dämpfenden Einfluß auf gewisse Reizzustände des Nervensystems ausüben, haben v. Müller und Saxl intramuskuläre Injektionen von Chlorkalziumgelatine (5—7 ccm des Merckschen Präparates „Kalzine") bei Basedowscher Krankheit angewandt. Sie fanden bei den typischen Formen meist wesentliche Besserung, während diese Therapie bei den auf hereditär-neuropathischer Grundlage beruhenden Formen (Sterns Basedowoiden) gewöhnlich zu versagen scheint.

Die diätetisch-physikalische Behandlung steht heute immer noch im Mittelpunkt der internen Therapie. Am wichtigsten ist Ruhe, in schwereren Fällen Bettruhe und Fernhaltung jeder Aufregung, vereint mit der diätetischen Behandlung; unterstützend wirken leichte hydrotherapeutische Prozeduren, wie sie Winternitz zuerst warm empfahl, ev. leichte Galvanisation und Faradisation des Sympathikus, besonders bei gefäßreichen Strumen, und Höhenluft (600—1000 m Höhe). Noch einige Worte über die

diätetische Behandlung. Sie hat gegen weiteren Körpergewichtsverlust anzukämpfen, resp. eine Körpergewichtszunahme herbeizuführen. Da nun bei Morbus Basedowi ein gesteigerter Eiweißumsatz vorhanden ist, so hat man geglaubt, diesem durch reichliche Eiweißzufuhr steuern zu müssen. Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir aber zu der Vorstellung gelangt, daß Eiweißzufuhr die Schilddrüsensekretion steigert. Damit steht im Einklang, daß man durch Fleischzufuhr im Experiment die Schilddrüse äußerst jodarm machen kann, also wohl durch den höheren Bedarf das gespeicherte Sekret in die Zirkulation bringt. Ich verweise nochmals auf die auf Grund dieser Überlegungen angestellten Versuche Rudingers, aus denen hervorgeht, daß man durch eine nahezu eiweißfreie, aber sehr kohlehydratreiche Kost den gesteigerten Eiweißumsatz auf die Norm herabdrücken kann. Wenn wir also reichlich stickstofffreie Energieträger geben, so brauchen wir einen Eiweißverlust nicht zu fürchten. Es wäre demnach von einer solchen Kost nicht nur eine günstige Beeinflussung des Körpergewichtes sondern auch ein gewisser mitigierender Einfluß auf die Hypersekretion der Schilddrüse zu erwarten. Dazu kommt noch, daß eine solche Kost den Magendarmkanal am wenigsten beschwert. So wichtig nun unser Bestreben ist, das Körpergewicht zu heben, so muß doch vor einer übertriebenen Mast der Basedowkranken ernstlich gewarnt werden (v. Noorden), da die Besserung der Herztätigkeit mit der Gewichtszunahme nicht gleichen Schritt hält, und Fälle bekannt sind, bei welchen die durch die Gewichtszunahme gesteigerten Anforderungen an das Herz zu einem plötzlichen Kollaps führten.

b) Die A- resp. Hypothyreose.

Historisches. Die ersten Versuche über den Einfluß der Schilddrüsenexstirpation auf den tierischen Organismus stammen von Schiff. In diese Zeit fallen auch die ersten klinischen Beschreibungen des Myxödems von Gull, Ord und Charcot. Gull beschrieb 1873 fünf Fälle eines „cretinoid state supervening in adult life of woman“. 1878 bezeichnete Ord zum erstenmal solche Fälle als „Myxödem“. Ord vermutete bereits die ursächliche Beziehung der Schilddrüse zu diesen Krankheitszuständen. 1879 lenkte Charcot in Frankreich die Aufmerksamkeit auf dieses Krankheitsbild und belegte es mit dem Namen: „Cachexie pachydermique“. Der Nachweis vom Zusammenhang dieser Krankheit mit dem Ausfall der Schilddrüsenfunktion wurde 1882 und 1883 durch Th. Kocher und Reverdin gebracht. In der nun folgenden Periode wirkte der Umstand verwirrend, daß man die durch Mitentfernung der Epithelkörperchen resultierenden Erscheinungen auf den Schilddrüsenausfall bezog. Man unterschied zwischen akuter und chronischer Cachexia thyreopriva. Festere Formen gewannen die klinischen Bilder der Athyreose erst Ende des 19. Jahrhunderts durch die Loslösung der auf den Ausfall der Epithelkörperchen zu beziehenden Symptome (Gley, Vassale und Generali, Erdheim, Pineles, Biedl). Um diese Zeit hat Hertoghe auch die Aufmerksamkeit auf die mitigierten Formen der Athyreose gelenkt. Am schwierigsten und auch heute noch nicht völlig geklärt ist die Beziehung zur kretinischen Degeneration. Das Tierexperiment und das Studium der von Pineles 1902 zuerst in ihrer Bedeutung erkannten Thyreoaplasie zeigte zwar, daß der kongenitale Mangel der Schilddrüse ebenso wie eine schwere Erkrankung dieses Organs in frühester Jugend (infantiles Myxödem) zum Kretinismus führt, die sorgfältige Analyse der klinischen Erscheinungen ließ aber doch zwischen sporadischem und endemischem Kretinismus weitgehende Unterschiede erkennen; dazu kommt noch, daß die Schilddrüsentherapie im ersteren Falle immer wirksam ist, im letzteren

aber bisweilen versagt. Wenn man daher auch viele wichtige Symptome des endemischen Kretinismus auf die Schilddrüseninsuffizienz zurückführen muß, so spricht manches für eine Sonderstellung dieser Krankheit.

Ich werde zuerst diejenigen Krankheitsbilder schildern, welche durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion im bereits vollentwickelten Organismus entstehen, weil hier die Verhältnisse leichter zu überblicken sind.

1. Myxoedema adultorum resp. Cachexia thyreopriva adultorum.

Begriffsbestimmung. Der durch den Ausfall resp. die Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion im bereits erwachsenen Organismus resultierende Zustand ist charakterisiert durch die Herabsetzung aller vitalen Vorgänge und durch gewisse trophische Erscheinungen. Die Hemmung betrifft sowohl das Seelenleben als auch die vegetativen Funktionen. Es findet sich Verlangsamung des gesamten Stoffwechsels und Herabsetzung der Erregbarkeit des gesamten vegetativen Nervensystems. Die trophischen Störungen betreffen besonders die ektodermalen Gebilde, Haut, Haare, Nägel und Zähne, doch können fast alle Organe Veränderungen regressiver Metamorphose zeigen, besonders das Gefäßsystem, das einer frühzeitigen Arteriosklerose anheimzufallen pflegt.

Vorkommen. Das spontane Myxödem der Erwachsenen ist eine seltene Krankheit, die sich etwas häufiger in England und Holland findet. In Kropfgegenden scheint typisches Myxödem verhältnismäßig selten zu sein. Hereditäres und familiäres Auftreten ist von einigen Autoren beschrieben worden (Mac Illwaine, Ewald u. a.).

Symptomatologie. Ich beginne mit der Schilderung der Hautveränderungen, deren wichtigste der Krankheit den Namen des Myxödems verliehen hat. Die myxödematöse Schwellung kann die Haut des ganzen Körpers befallen, zeigt aber meist eine Prädilektion zu gewissen Stellen, Wangen, Lidern, Nase, Supraklavikulargruben, Nacken, Hand- und Fußrücken. Die Wangen nehmen eine gelbliche Farbe an, sind aber in der Mitte durch kleine Venektasien bläulichrot verfärbt. Auch Nase und Lippen sind oft von blauroter Farbe; durch die Schwellung der Augenlider kann die Lidspalte stark verkleinert werden, das fehlende Mienenspiel macht den Gesichtsausdruck starr und schläfrig. In den Supraklavikulargruben entwickeln sich dicke, sich bei der Palpation körnig anfühlende Polster. Die polsterförmige Schwellung des Hand- und Fußrückens läßt die Extremitäten tatzenförmig erscheinen.

Meist greift die Schwellung auch auf die Schleimhäute über, die Schleimhaut des Mundes nimmt dabei oft eine weißliche Farbe an, die Beteiligung der Schleimhaut des Kehlkopfs führt zu Veränderungen der Stimme; diese wird rauh und das Singen wird, wie Magnus-Levy angibt, unmöglich. Durch die Schwellung der Uvula und der Rachentonsillen wird die Nasenatmung behindert, die Patienten atmen mit offenem Mund und schnarchen nachts. Auch auf die Tuba Eustachii und die Paukenhöhle kann die Schwellung übergreifen, dadurch soll das Hörvermögen herabgesetzt werden, endlich kann auch die Schleimhaut der weiblichen Genitalien und des Anus anschwellen. Die Zunge nimmt an Volumen stark zu, so daß sie zwischen den Zahnreihen sichtbar wird und an den Seiten Zahneindrücke zeigt. Die Volumzunahme beruht nicht allein auf der Schwellung der Zungenschleimhaut sondern auch auf Veränderungen der tiefer gelegenenen Partien. Histologische Untersuchungen ergaben Verminderung der Muskelfasern und Vermehrung des Bindegewebes; letzteres ent-

hält sehr zahlreiche Kerne und reichlich neugebildete Kapillargefäße. Auch die Zungenpapillen werden hypertrophisch (Maccone).

Die myxödematöse Haut sieht wie Alabaster aus. Sie fühlt sich prall an, Fingerdruck erzeugt keine Delle. Sie ist trocken und schuppt stark, die Schuppen sind meist kleienartig. Stevenson und Halliburton führten die kleienartige Beschaffenheit der Haut auf vermehrten Gehalt an Muzin zurück. Sie fanden auch in den Speicheldrüsen und Sehnen den Muzingehalt vermehrt. Halliburton fand im Blut und in der Parotis thyreopriver Affen bis zu 3% des durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörpers, während sich in der Drüse normaler Affen dieser Körper nicht nachweisen ließ. Auch in einem von Mendel beschriebenen Fall von Myxödem fand Munk im Sekret der Parotis Muzin. Andere Autoren fanden aber den Muzingehalt der myxödematösen Haut nicht vermehrt, auch hält es Bourneville nicht für sicher, daß es sich in den eben angeführten Untersuchungen um Muzin handelte, da in seinen Untersuchungen die Spaltung durch Säure keine reduzierende Substanz ergab. Die mikroskopische Untersuchung der myxödematösen Haut ergibt Kernwucherung und Neubildung von Bindegewebsfibrillen besonders um die Schweiß- und Talgdrüsen und um die Haarfollikel (Englische Myxödemkommission, Virchow). Unna fand in der Haut Myxödematöser, v. Wagner und Schlagenhaufer in der Haut endemisch kretiner Hunde und thyreopriver Ziegen hauptsächlich um die Talgdrüsen Substanzen, die sich ähnlich wie Muzin färbten. Auch in anderen Organen wie in der Niere, in den Muskeln, im Gehirn konnte eine Durchtränkung des interstitiellen Gewebes mit einer muzinähnlichen Substanz beobachtet werden (Halliburton und Scholz). Daß manche Autoren bei der chemischen wie mikroskopischen Untersuchung das Vorhandensein einer muzinähnlichen Substanz vermißten, hat vielleicht seinen Grund darin, daß die Ansammlung derselben Schwankungen unterworfen ist und daß sie bei länger bestehendem Myxödem bisweilen wieder verschwindet. Die Haut gewinnt dann eine welke schlaffe Beschaffenheit und ist im Gegensatz zur typischen myxödematösen Haut auf der Unterlage verschieblich.

Pigmentierungen der Haut finden sich verhältnismäßig selten.

Die Kopf- und Barthaare, die Augenbrauen, die Achsel- und Schamhaare werden spröde und trocken und fallen oft zum Teil aus. Am Schädel entwickeln sich dann große kahle Flecken, die bis zu völliger Kahlheit führen können. Die Nägel werden trocken und rissig, die Zähne werden kariös und fallen aus, bei dem später zu beschreibenden Fall (Beobachtung XII) schliffen sich die Zahnkronen im Verlauf eines Jahres, seitdem das Myxödem bestand, völlig ab. Die Schneidezähne stellten nur noch kurze mit breiten Malflächen versehene Stümpfe dar.

Die Zirkulation ist träge, die Körpertemperatur herabgesetzt, die Kranken frösteln und können sich nur schwer erwärmen. Der Puls ist klein und weich und wenig frequent, oft werden nur 60 ja 50 Pulsschläge in der Minute beobachtet. Bei körperlichen Bewegungen tritt leicht Dyspnöe auf.

Die Erregbarkeit des gesamten vegetativen Nervensystems und besonders die der herzregulierenden Nerven ist herabgesetzt.

Ich führe hier die Krankengeschichten von zwei Myxödemkranken an, bei denen einige Versuche über die Erregbarkeit der vegetativen Nerven angestellt worden sind.

Beobachtung XI: K. Karoline, 64 Jahre, ledig, Eintritt November 1910. Ein Onkel und eine Tante mütterlicherseits leiden an Struma. Patientin hatte als junges Mädchen einen starken Hals, in den letzten Jahren traten durch Zunahme des Kropfes Schlingbeschwerden, Atembeschwerden, ja sogar Erstickungsanfälle auf, weshalb Patientin im Juni 1909 operiert wurde. 9 Tage nach der Operation war

die Patientin vollkommen wieder hergestellt. März 1910 fingen Hände und Füße an zu schwellen, die Krankheit wurde zuerst für Rheumatismus angesehen. Im Sommer 1910 wurde aber Myxödem konstatiert und Schilddrüsentabletten verordnet. Die Schwellungen gingen unter dieser Behandlung zurück, die Patientin magerte aber ab (9 Kilo in 5 Wochen) und bekam starken Tremor.

Jetzt sind deutliche pralle Schwellungen der Hand- und Fußrücken, der Supraklavicalargruben und auch etwas im Gesicht, speziell in der Gegend um die Augen, vorhanden. Der Puls liegt um 70. Die Haut fühlt sich trocken an.



Abb. 10. Postoperatives Myxödem.

0,01 Pilokarpin subkutan; nach einer halben Stunde geringer Speichelfluß, kein Schweiß.

100 g Traubenzucker: kein D im Harn,
150 g Traubenzucker: kein D im Harn,
Leukoc. 6200, davon
Neutro. P. 62,6,
Eos. 5,
Lymphoc. u. gr. Mono. 32,4.

Nach Instillation von Homatropin in das Auge hält die Mydrasis ca. 48 Stunden an.

Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt eine vollständig normale Sella turcica.

Außer den myxödematösen Erscheinungen sind noch geringe Zeichen eines primär chronischen Gelenkrheumatismus (trockene Form) vorhanden.

Es besteht ziemliche Obstipation.

Beobachtung XII: F. Schw., 38 Jahre, Eintritt in die Klinik 16. September 1910. Erste Menses mit 12 Jahren, immer regelmäßig, reichlich. Zwei Partus; seit dem letzten (vor acht Jahren), der von einem Blutsturz gefolgt war, sistierten die Menses. Seither sehr wenig Appetit, Stuhl immer angehalten. Seit einem Jahre schlafen Hände und Füße oft ein, Kältegefühl, Ameisenlaufen in Händen und Füßen. Sprache ist langsamer geworden. Oft Schwindel. Status: Hautdecken blaß, fühlen sich verdickt und trocken an, Hände kühl, Haare schütter und trocken. Zähne klein und locker, die Kauflächen hochgradig abgemahlen, so daß die Zähne ca. auf die Hälfte ihrer Länge reduziert sind. In den Achselhöhlen und in der Schamgegend fehlen die Haare völlig. Gesichtsausdruck leicht katatonisch, beide Lappen der Schilddrüse fühlbar, inneres Genitale atrophisch, Blutdruck sehr niedrig (zwischen 60 und 70, Gärtner). 0,001 mg Adrenalin subkutan: keine Glykosurie, kleine Blutdrucksteigerung.

100 g Dextrose per os und gleichzeitig 0,002 mg Adrenalin subk.: keine Glykosurie.

0,01 Pilokarpin: keine Salvation, Schwitzen sehr gering.

Geringe Blutdrucksteigerung.

Erythroc. 3,5 Mill.,
Hämoglobin 70 %,
Leukoc. 7000, davon
Neutro. P. 52,
Lymphoc. u. gr. Mono. 42,
Eos. 6.

Nach Instillation von Homatropin hält die Mydriasis ca. 36 Stunden an.

Von Mitte Oktober an Schilddrüsentabletten. Anfang November sind die Schwellungen im Gesicht verschwunden, die Haut um die Augen und an den Clavigeln sehr locker, Gesichtsausdruck viel lebhafter, Hände jetzt warm und weniger cyanotisch.

Auch die experimentellen Untersuchungen bei schilddrüsenlosen Tieren weisen auf eine Herabsetzung in der Erregbarkeit der vegetativen Nerven hin. v. Cyon fand beim schilddrüsenlosen Tier eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit des Nervi vagi. Die von ihm behauptete Übererregbarkeit der Nn. accellerantes konnte nicht bestätigt werden. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die Erregbarkeit der sympathischen Nerven herabgesetzt ist. Dafür spricht das Ausbleiben der glykosurischen Wirkung des Adrenalins bei ektomierten Tieren und Myxödemkranken. Bezüglich der Herabsetzung der pressorischen Wirkung des Adrenalins kamen wir in unseren ersten Versuchen (Eppinger, Falta und Rudinger) zu keinem sicheren Resultat, hingegen zeigten spätere Versuche von Bertelli und mir sichere Veränderungen in der Reaktion des Gefäßsystems schilddrüsenloser Hunde gegen Adrenalin.

Da mir die Versuche wichtig zu sein scheinen, will ich sie in extenso anführen.

15 kg schwerer Hund, vor 10 Tagen Totalexstirpation der Schilddrüse mit Belassung der Epithelkörperchen. Elektrische Erregbarkeit bleibt unverändert.

	Erythrocyten	Hämoglobin	spez. Gewicht
Vor der Injektion	4,900000	45	1054
5 Stunden nach der Infusion von 3,69 mg Adrenalin	4,100000	45	1050
24 Stunden nachher	3,936000	45	1051

Hund 16 kg schwer, Totalexstirpation der Schilddrüse vor 6 Wochen, elektrische Erregbarkeit bleibt unverändert.

	Erythrocyten	Hämoglobin	spez. Gewicht
Vor der Injektion	5,056000	60	1050
1½ Stunden nach Infusion von 3,69 mg	5,932000	65	1055
5 Stunden nachher	5,680000	63	1055
72 Stunden nachher	5,016000	55	1052

Nach Untersuchungen von Bertelli, Schweeger und mir nimmt bei normalen Hunden die Zahl der Erythrocyten im cmm nach Adrenalininjektion außerordentlich rasch zu: nach 10 Minuten kann die Vermehrung schon 40%, nach 5 Stunden 70% betragen. In einem Versuche, in dem 4,36 Adrenalin injiziert wurden, betrug sie nach 24 Stunden sogar 100%, in einem anderen Versuch mit nur 3,69 mmg war die Hyperglobulie nach 24 Stunden zwar noch deutlich, aber schon stark im Absinken begriffen. Wenn auch individuelle Verschiedenheiten in der Intensität und Dauer der Reaktion bestanden, so war doch bei allen normalen Hunden ein deutlicher Ausschlag wahrzunehmen. Der Hämoglobingehalt zeigte einen viel geringeren Anstieg. Das spezifische Gewicht zeigte regelmäßig eine geringere Steigerung.

Während also normale Tiere nach Adrenalininjektion eine langdauernde hochgradige Hyperglobulie zeigen, an deren Zustandekommen neben Veränderungen der Permeabilität der Gefäßendothelien sicher auch die Auspressung von Plasma durch den langdauernden Kontraktionszustand der Gefäße mitbeteiligt ist, blieb diese Erscheinung bei den schilddrüsenlosen Hunden ganz aus oder war wesentlich schwächer. Die schilddrüsenlosen Individuen zeigen hierin Ähnlichkeit mit Kachektischen, welche bekanntlich auf den Gebrauch der Lungensaugmaske oder den raschen Übergang in große Höhen nicht mit Hyperglobulie reagieren.

Auch die autonomen Nerven zeigen eine Herabsetzung ihrer Tonus und ihrer Erregbarkeit. v. Cyon beobachtete, wie schon erwähnt, eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit der Vagi. Die miotische Wirkung des Pilokarpins dauert bei schilddrüsenlosen Hunden weniger lang an (Eppinger, Falta und Rudinger). Schon die Beobachtungen von Asher hatten gezeigt, daß bei Hunden mit Schilddrüseninsuffizienz die mydriatische Wirkung des Atropins abnorm lange anhält. Die autonomen Nerven sind daher wohl leichter zu lähmen als unter normalen Verhältnissen. Auch in Blutdruckversuchen an schilddrüsenlosen Hunden beobachteten Rudinger und ich, daß die Ausschaltung der Vagi durch Atropin ungewöhnlich lange anhält. Endlich konnte ich bei einigen Fällen von Myxödem eine abnorm lange mydriatische Wirkung bei Instillation von Homatropin in das Auge feststellen (vgl. die analogen Versuche beim sporadischen Kretinismus). Fleischmann beobachtete, daß das Blut normaler Tiere die Wirksamkeit zugesetzten Atropins rascher zerstört als das Blut strumöser Tiere.

Die vorhin erwähnte Veränderung in der Reaktion der Gefäßendothelien auf Adrenalin beruht vielleicht auf Ernährungsstörungen und diese könnten die Ursache der frühzeitigen Arteriosklerose schilddrüsenloser Tiere sein, wie sie v. Eiselsberg, Pick und Pineles u. a. beschrieben haben. Auch bei Myxödemkranken findet man häufig auffallende Grade von Arteriosklerose und Kalkablagerungen, letztere ev. auch in anderen Organen wie Niere, Leber etc. (Abrikosoff). Endlich wurde auch bei der Thyreoaplasie hochgradiges Atherom der Aorta und anderer Gefäßbezirke gefunden (Bourneville, Maresch, Marchand, Heyn u. a.). Das Auftreten arteriosklerotischer Verände-

rungen bei Schilddrüseninsuffizienz wurde zur Erklärung der senilen Degeneration herangezogen. Horsley wies zuerst darauf hin, daß die Schilddrüse im Alter atrophisch werde, Vermehren vergleicht das Alter mit einem chronischen Myxödem, in jüngster Zeit hat Lorand diesen Gedanken weiter ausgeführt. Demgegenüber weist schon Ewald darauf hin, daß beim Marasmus senilis nicht bloß eine Atrophie der Schilddrüse (und der anderen Blutdrüsen), sondern auch eine degenerative Atrophie aller übrigen Organe, besonders des Magen-Darmtraktus einsetzt. Vor einer kritiklosen Anwendung der Schilddrüsenmedikation im Alter kann jedenfalls nur gewarnt werden (v. Noorden).

Auf eine Herabsetzung des Tonus resp. der Erregbarkeit vegetativer Nerven deutet auch das Versiegen der Schweißsekretion beim Myxödemkranken hin. Auch bei hoher Außentemperatur und bei körperlicher Bewegung kann die Schweißsekretion völlig ausbleiben. Schon Mann beobachtete, daß Jaborandiinfus bei Myxödemkranken keine Schweißsekretion hervorruft. Bei den vorhin angeführten Fällen von Myxödem beobachtete auch ich nach Pilokarpininjektion nur schwache Salivation und kein oder nur minimales Schwitzen; auch die Funktion der Talgdrüsen ist beim Myxödem herabgesetzt (mangelhafte Fettung der Haut und Haare). Angaben über Magensaft- und Pankreassaftsekretion habe ich in der Literatur nicht gefunden.

Auf einen geringen Tonus autonomer Nerven deutet die hochgradige Atonie des Darms, die Ursache der bekannten Obstipation bei Myxödemkranken ist, hin. In vollentwickelten Fällen kann die Defäkation, wofern nicht Abführmittel gebraucht werden, 2—3 Wochen aussetzen.

Fast regelmäßig geht das Myxödem mit Veränderungen des **psychischen Verhaltens** einher. Schon die englische Myxödemkommission gibt an, daß unter 109 Fällen nur 3mal die für das Myxödem charakteristische Apathie fehlte. Diese entwickelt sich verhältnismäßig schon früh; sie kann bei den leichteren Formen nur in einer Trägheit der früher geistig und körperlich regsamen Patienten, in einer Hemmung der psychischen Funktionen, in einer Unfähigkeit zu raschen Entschlüssen und in einer Verlangsamung und Monotonie der Sprache bestehen. In leichteren Fällen geht nach Magnus-Levy die „Anspruchsfähigkeit auf stärkere Reize" meist nicht verloren. In stärker entwickelten Fällen besteht eine völlige Stumpfheit, die Kranken dämmern vor sich hin, es besteht hochgradige Schlafsucht, die Sprache kann hochgradig verlangsamt sein „als ob die Sprachwerkzeuge eingefroren wären" (Meltzer). Charcot vergleicht solche Kranke mit im Winterschlaf befindlichen Tieren. Auch der Intellekt pflegt bei solchen Kranken zu leiden, das Gedächtnis besonders für Ereignisse der letzten Zeit geht verloren.

In solchen hochgradigen Fällen fehlen neben dieser ausgesprochenen Apathie nur selten Zeichen tiefergehender Geistesstörung. Schon im Beginne der myxödematösen Erkrankung oder bei den Formes frustes finden sich häufig Halluzinationen, über welche die Patienten, wie Murray sagt, nicht gerne sprechen.

Die englische Myxödemkommission fand unter den von ihr untersuchten Myxödemkranken 18mal Wahnideen, 16mal Halluzinationen und 16mal eine ausgesprochene Psychose. Die Psychosen gehören verschiedenen Typen an, doch herrschen melancholieähnliche Zustände vor; sie können natürlich eine bloße Kombination mit Myxödem darstellen. Sehr häufig stehen sie aber mit dem Myxödem in näherem Zusammenhange in der Weise, daß bei einer vorher bestehenden Disposition durch die Entwicklung des Myxödems die Geistesstörung ausgelöst wird. In solchen Fällen treten die Symptome der Psychose gleichzeitig mit denen des Myxödems auf und verschwinden nach eingeleiteter Schilddrüsentherapie mit denselben. Wird die Therapie ausgesetzt,

so rezidivieren auch die Geistesstörungen. Pilcz hat einen solchen Fall beschrieben. In manchen Fällen, besonders im Anfang, wird die bestehende Hemmung plötzlich durchbrochen und es kommt vorübergehend zu Exzitationen. Horsley unterschied zwischen einem neurotischen Stadium, welches zuerst eintrete, und einem myxödematösen resp. kretinistischen Stadium, doch dürfte diese Unterscheidung noch sehr von den tetanischen Erscheinungen nach Schilddrüsenexstirpation, die man damals noch auf den Schilddrüsenausfall bezog, beeinflußt gewesen sein.

Irgendwelche gröbere Störungen lassen sich sonst bei der Aufnahme des Nervenstatus gewöhnlich nicht finden. Die Reflexe sind meist normal, nur selten wird Herabsetzung oder Steigerung derselben angegeben. Nicht selten wird über Parästhesien und über rheumatoide Schmerzen geklagt. Die Sensibilitätsprüfung fällt meist normal aus, höchstens wird Verlangsamung der Leitung angegeben, doch ist dieser Befund durchaus nicht konstant. Es muß berücksichtigt werden, daß die Prüfung der Sensibilität bei schwer apathischen Patienten sehr schwierig ist. Dasselbe gilt auch von der Prüfung des Geruchs, Geschmacks und Gehörs. Am häufigsten dürften noch Hörstörungen sein. Die englische Kommission fand sie fast bei der Hälfte der von ihr untersuchten Fälle. Die Ursache derselben ist noch nicht völlig sichergestellt. Wagner v. Jauregg nimmt an, daß sie durch myxödematöse Schwellung der Schleimhaut der Paukenhöhle und der Tube erzeugt werde. Doch ist es wohl oft sehr schwierig festzustellen, welchen Anteil die geringere Aufnahmsfähigkeit zentraler Apparate und die mangelhafte Apperzeption hat, jedenfalls ist bedeutungsvoll, daß diese Hörstörungen prompt auf die Schilddrüsentherapie reagieren.

Die Leitungsfähigkeit der Haut für den elektrischen Strom ist infolge der hochgradigen Trockenheit herabgesetzt. Ferner wird angegeben, daß in manchen Fällen auch die elektrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln vermindert sei. Erb fand sie in einem Falle normal. Rudinger und ich fanden bei schilddrüsenlosen Hunden eine beträchtliche Herabsetzung der galvanischen Erregbarkeit der Nerven. Die Untersuchung fand 3 Monate bis 1½ Jahre nach der Exstirpation der Schilddrüse statt. Statt der normalen Werte von 1,2—1,5 M.A. benötigten wir 2—3 M.A. um eine Kathodenschließungszuckung zu erzielen (Prüfung des N. ischiadicus). In einem Falle von Myxödem fand Erb langsame Zuckung der Muskeln auf den mechanischen Reiz. Auch die motorischen Vorgänge spielen sich langsam ab. Die Bewegungen sind äußerst verlangsamt, zögernd, der Gang schwerfällig, langsam, leicht schwankend. Eines der Frühsymptome ist die rasch auftretende Ermüdung, nur bei längerer Dauer der Erkrankung ist die motorische Kraft herabgesetzt. Die Ursache aller Funktionsänderungen des zentralen und vegetativen Nervensystems liegt wohl in Ernährungsstörungen. Walter, Marinesco und Minea fanden die Degeneration und Regeneration der Nerven beim thyreopriven Tier verlangsamt.

Über Veränderungen des **Knochensystems** beim Myxödem ist nicht viel bekannt. Stubenrauch beschreibt bei einem Fall symmetrische Veränderungen der Knochen und Gelenke an den Füßen. Beide erste Interphalangealgelenke waren zerstört, die Mittel- und Endphalangen zeigten teilweise abnorme Transparenz und an einzelnen Stellen auch direkte Substanzverluste. Man wird wohl sehr vorsichtig sein müssen, solche Veränderungen mit dem Myxödem in direkten Zusammenhang zu bringen, und mehr derartige Beobachtungen abzuwarten haben.

Die Untersuchung des **Blutes** ergibt Verminderung der roten Blutkörperchen und besonders des Hämoglobins bis auf 60% ja sogar 40%, ferner Verminderung des Trockenrückstandes und erhöhte Gerinnbarkeit (Bultschenko und Drink-

mann, Kottmann). Die Leukocytenformel ist verändert, es besteht Mononukleose und meist Hypereosinophilie (Bence und Engel und eigene Beobachtungen).

In manchen Fällen wurden vereinzelte Erythroblasten und leichte Poikilocytose beobachtet, in anderen auch Türksche Reizungsformen und Myeloblasten. In dem einen der mitgeteilten Fälle fanden sich ebenfalls vereinzelte Myeloblasten. Auch bei thyreopriven Tieren ließen sich die gleichen Blutveränderungen konstatieren (v. Eiselsberg, Zitschmann, Kishi, Esser, Untersuchungen an unseren Tieren von Bertelli). Bei Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bessert sich die Anämie rasch und es tritt eine „paradoxe" Reaktion der Leukocyten auf, d. h. die Leukocytenformel nähert sich der Norm, während bei Gesunden Thyreoidin bekanntlich Mononukleose macht (Falta, Newburgh und Nobel). Neuere Untersuchungen von Fonio stimmen damit überein. Aussetzen der Schilddrüsentherapie führt meist wieder zur Mononukleose (von Korczynski) auch die begleitende Hämoglobinarmut wird beim Myxödem durch die Schilddrüsentherapie meist wesentlich gebessert.

Der **Stoffwechsel** Myxödematöser ist hochgradig herabgesetzt. Die Aufdeckung dieser Tatsache verdanken wir Magnus-Levy. Dieser fand eine Herabsetzung des Grundumsatzes bis auf 58%. Behandlung mit Thyreoidin läßt den Grundumsatz wieder zur Norm zurückkehren oder sogar die Norm übersteigen.

Wird die Schilddrüsentherapie ausgesetzt, so sinkt der Sauerstoffverbrauch allmählich zugleich mit der Rückkehr aller klinischen Symptome wieder ab. Auch der 24 Stunden-Umsatz ist herabgesetzt, d. h. Myxödematöse setzen sich mit einer viel geringeren Kalorienmenge ins Gleichgewicht und setzen leichter Fett an wie Normale.

Bisweilen findet sich Fettansatz an ganz ungewöhnlichen Stellen. So fand Abrikosoff bei einer 52jährigen myxödematösen Frau starke Fettablagerung in der Zungenschleimhaut und in der Submukosa des Darms. Werden Myxödematöse reichlich ernährt, so braucht der 24 Stunden-Umsatz durchaus nicht unter der Norm zu liegen, Thyreoidinfütterung erzeugt dann aber eine enorme Steigerung der Kalorienproduktion. Steyrer fand in seinem Fall eine Steigerung von 83% (Untersuchung im Voit-Pettenkoferschen Apparat). Es wurde hauptsächlich Fett eingeschmolzen, während die Eiweißkalorien eher zurücktraten. Auch der Eiweißumsatz liegt darnieder, der Eiweißbedarf ist geringer, es tritt leichter Eiweißansatz auf. Sehr klar liegen die Verhältnisse bei Untersuchung des Hungereiweißumsatzes. Bei schilddrüsenlosen Hunden fanden wir denselben deutlich erniedrigt.

Der zeitliche Ablauf der Eiweißzersetzung ist bei schilddrüsenlosen Hunden nach den Untersuchungen von Pari nicht verändert. Zufuhr von Thyreoidin führt infolge der Einschmelzung myxödematösen Gewebes zuerst zu einer bedeutenden Steigerung der Stickstoffausscheidung, später stellen sich normale Verhältnisse ein. Die Verhältnisse des Salzstoffwechsels bei Myxödematösen sind noch nicht völlig geklärt; es ist zu erwarten, daß der Salzbedarf geringer ist und daß weniger Kalk im Kot ausgeschieden wird, da Thyreoidinzufuhr mehr Kalk durch den Darm austreten läßt. Die Urinmengen sind bei Myxödematösen meist sehr klein. Oft findet sich leichte Albuminurie, die wahrscheinlich auf Ernährungsstörungen in den Nieren zurückzuführen ist.

Die Assimilationsgrenze für Traubenzucker ist beim Myxödem erhöht (Hirschl, Knöpfelmacher). Hirschl fand selbst bei Zufuhr von 500 g Dextrose keine Glykosurie. Auch bei thyreopriven Hunden führt reichliche

Zuckerausfuhr (bis 200 g) nicht zur Glykosurie, obwohl bei Hunden die Assimilationsgrenze verhältnismäßig tief liegt. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins ist bei schilddrüsenlosen Tieren herabgesetzt (Eppinger, Falta und Rudinger, Pick und Pineles)[1]). Myxödemkranke zeigen das gleiche Verhalten.

In einem Falle von Herz führte Zufuhr von Traubenzucker und gleichzeitige Injektion von Adrenalin nicht zur Glykosurie. Dasselbe fand ich in dem oben beschriebenen Falle, Beobachtung XII (100 g Dextrose und gleichzeitig subkutan 2 mg Adrenalin). Nach längere Zeit fortgesetzter Thyreoidinmedikation werden die Verhältnisse wieder normal. In dem Falle von Herz traten nach erfolgreicher Thyreoidinbehandlung schon bei 100 g Dextrose Spuren von Zucker im Harn auf. Auch wirkte Adrenalin jetzt wieder glykosurisch.

Die Neigung zur Glykosurie kann auch nach Aussetzen der Thyreoidinmedikation bestehen bleiben. Als Beispiel führe ich folgenden Fall an:

Beobachtung XIII: L. Rosa. Zum erstenmal auf der Klinik Juni 1895, damals 52 Jahre alt. Aus der damaligen Anamnese: 3 Partus, erste Menstruation mit 15 Jahren. Nach den Partus wurden die Menses unregelmäßiger und spär-



Abb. 11. Fall von Myxödem mit Steigerung zu Glykosurie.

licher, zessierten vor 3 Jahren. Damals Magenkrämpfe. Ikterus und im Anschluß daran eine starke Anschwellung des Halses, die sich allmählich wieder zurückbildete. Seit jener Zeit entwickelte sich allmählich, besonders vom Winter dieses Jahres an, folgender Krankheitszustand: große Mattigkeit, rasche Ermüdbarkeit, rheumatoide Schmerzen, Schwellung der oberen und unteren Extremitäten, des Gesichtes, der Augenlider, Heiserwerden der Stimme, Obstipation und Aufblähung des Leibes, Gedunsensein des Gesichtes, Schwellung der Lippen, Zunge, Augenlider. Die Schwellung an Zunge und Lippen ist so stark, daß sie beim Essen hinderlich ist. Es besteht Kältegefühl, besonders am Rücken. Oft heftige Kopfschmerzen, Gefühl von Ödsein im Kopf und Angstgefühl.

Aus dem Status: Haut an den Extremitäten und am Leib dick, kühl und cyanotisch. Dabei bestehen an den unteren und oberen Extremitäten und teilweise am Rumpf Zeichen von Ichthyose. Das Gesicht und besonders die Augenlider sind gedunsen, dabei ist die Haut in der Umgebung der Augen stark gerunzelt. Der Gesichtsausdruck exquisit schläfrig, Stirn quergefaltet, dadurch ein staunender Ausdruck.

[1]) Die alimentäre Glykosurie, die man bei thyreoparathyreopriven Hunden beobachtet (Falckenberg, R. Hirsch) ist auf den Ausfall der Epithelkörperchenfunktion zurückzuführen (vergl. auch Falta und Rudinger).

Haare trocken und sehr schütter (besonders in den letzten Jahren stark ausgefallen). Gesicht ziemlich stark pigmentiert, Lippen etwas rüsselartig vorgetrieben, die Zähne fehlen meistens oder sind stark gelockert. In den beiden Supraklavikulargruben leichte Polsterung. Links vielleicht etwas vom Seitenlappen der Thyreoidea fühlbar.

Große Schläfrigkeit und Langsamkeit aller Bewegungen. Sprache sehr langsam. Gedächtnisschwäche. Gang schwerfällig, schleppend. Große Ermüdbarkeit. Die Patientin bekam damals Thyreoidintabletten, die ihr aber Herzpalpitationen verursachten und die Obstipation in Diarrhöe verwandelten. Allerdings verschwanden die Schwellungen dabei sehr rasch. 1897 versuchte sie abermals Thyreoidintabletten ohne Schaden. Sie nahm sie gewöhnlich ca. 14 Tage, dabei magerte sie regelmäßig rasch ab, dann setzt sie wieder ca. 4 Wochen aus, bis sich die Taschen an den Augenlidern und die Verdickungen am Abdomen wieder zeigten. Patientin war 1895 fast kahl, später wuchsen die Haare wieder, jetzt hat sie einen dem Alter entsprechenden Haarwuchs. Sie schwitzt fast gar nicht. Seit 2 Monaten hat sie die Thyreoidinmedikation ausgesetzt und es sind alle oben beschriebenen Erscheinungen wieder im verstärkten Maße aufgetreten. Die Patientin bekommt nach 100 g Traubenzucker eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Glykosurie; scharf abgegrenzte Cyanose der Wangen.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die Patientin vor dem Jahr 1895 an einem typischen Myxödem erkrankte. Vielleicht war damals zugleich mit dem Ikterus eine Thyreoiditis aufgetreten, die allmählich zu Insuffizienz der Schilddrüse führte. Die Kombination mit Ichthiosis ist von französischen Autoren mehrfach beschrieben worden. Der Fall zeigt von Anfang an keine hohe Toleranz für Thyreoidin, doch bestand schon damals eine Myodegeneratio cordis; es scheint mir verständlich, daß in solchen Fällen auch bei nicht zu hoher Dosis Palpitationen auftreten können.

Die Beobachtung, daß in diesem Falle die alimentäre Glykosurie, trotzdem die Thyreoidinmedikation seit 2 Monaten ausgesetzt ist, positiv ausfiel, weist wohl darauf hin, daß hier neben der Schilddrüse auch der Pankreas-Inselapparat degeneriert ist.

In diesem Falle verordnete ich kleine Thyreoidindosen und gleichzeitig Hypophysentabletten, da ich an eine gleichzeitige Degeneration der glandulären Hypophyse dachte. Ich möchte hier nur kurz bemerken, daß diese Therapie durch Monate hindurch vertragen wurde ohne wie früher Herzbeschwerden hervorzurufen, und daß dadurch das neuerliche Auftreten von Myxödemsymptomen verhindert wurde. Die Gedunsenheit am Hals und im Gesicht hat sich verloren, die seit 18 Jahren bestehende Schuppung der Haut ist verschwunden, die Haut ist glatt und elastisch geworden, auch das Jucken hat sich gebessert, nur die Brüchigkeit der Nägel besteht unverändert weiter. (Briefliche Mitteilung.)

Die Erklärung, die ich oben für das gleichzeitige Bestehen myxödematöser Symptome und einer Neigung zur Glykosurie in diesem Falle versuchte, dürfte wohl auch für jene Fälle zutreffen, bei denen es unter Schilddrüsentherapie sogar zu spontaner Glykosurie kam (Maefie Campbel, Bramwell, Ewald, Osler u. a.), oder bei welchen auch ohne Thyreoidinbehandlung Neigung zur Glykosurie bestand (Garnier und Lebret). Auch Kombination von Myxödem und Diabetes wurden beobachtet, scheint allerdings äußerst selten zu sein. In dem Falle von Apert handelte es sich um sporadischen Kretinismus mit deutlich myxödematösen Erscheinungen. In diesem Falle war das Wachstum erst mit 36 Jahren beendet. Später trat Diabetes auf. Ich glaube, es ist durchaus verständlich, daß Ausfall oder Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion nur dann zur Überfunktion des Pankreasinselapparates führt, wenn dieses funktionsfähig ist. Ist das Pankreas selbst erkrankt, so kann Diabetes auftreten, auch wenn die Schilddrüse fehlt. Dies beweisen die Versuche von Eppinger, Rudinger und mir über den Pankreasdiabetes schilddrüsenloser Hunde. Tritt hingegen zu einer bestehenden Glykosurie Myxödem hinzu, so pflegt die Glykosurie zu verschwinden. So berichtet v. Noorden über 14 Fälle mit endogener Fettsucht, von denen 7 früher geringe Zuckermengen ausgeschieden hatten. Mit der Entwicklung der Forme fruste des Myxödems verschwand der Zucker, es trat sogar abnorm hohe Toleranz für Kohlehydrate auf. Nur in einem Falle dauerte die Glykosurie auch während des Myxödems in milder Form weiter fort.

Die Herabsetzung der gesamten Stoffwechselvorgänge beim Myxödem

äußert sich auch in der Hypothermie; diese gehört in den voll entwickelten Formen zu den häufigen Symptomen. Die Rektaltemperatur schwankt zwischen 36° und 37° Celsius, ja sie kann sogar unter 36° liegen. Sie steht im Zusammenhang mit dem Kältegefühl, über welches diese Patienten klagen. Myxödemkranke fühlen sich nur bei höherer Außentemperatur wohl; ihr Zustand verschlechtert sich in der kalten Jahreszeit; es wird sogar angegeben, daß man im Sommer weniger Schilddrüsensubstanz zuzuführen braucht, um den Ausfall zu kompensieren, und im Winter mit der Dosis steigen muß. Starke Reize wie z. B. Infektionskrankheiten können aber auch Hyperthermie erzeugen, wie aus mehreren Beobachtungen in der Literatur hervorgeht.

In schwereren Fällen von Myxödem entwickeln sich regelmäßig auch Störungen der Genitalsphäre. Bei Frauen kommt es zu Unregelmäßigkeiten der Menstruation; entweder verschwinden die Menses, oder es treten profuse Blutungen auf. Bei länger bestehenden Krankheiten kommt es zu vorzeitigem Klimakterium und oft hochgradiger Atrophie des Genitalapparates (Landau, Szanto). Langhans fand bei zwei Frauen mit deutlich entwickelter Kachexia strumipriva ausgesprochene kleincystische Degeneration der Ovarien. Auf das Vorkommen von Menorrhagien haben schon Allen Starr, Kirk, Schotten und nach ihnen viele andere hingewiesen. Bei Männern kommt es zum Erlöschen der Libido. Sehr instruktiv ist in dieser Beziehung ein Fall von Magnus-Levy; bei einem 54jährigen kräftigen Mann erlosch die Libido vollständig und trat nach Heilung der Krankheit wieder auf. Ein gleiches beobachtete Herz bei seinem 45jährigen Falle, bei welchem sich zwei Wochen nach Beginn der Behandlung wieder Erektionen und Ejakulationen einstellten. Auch bei Frauen werden die Menstruationsstörungen durch die Schilddrüsentherapie günstig beeinflußt. Die Menstruationsstörungen bedingen überdies nicht Sterilität; es sind Fälle von Myxödem mit Konzeption und normaler Schwangerschaft bekannt. Auch die Tierexperimente von Halsted zeigen, daß die teilweise Exstirpation der Schilddrüse das Austragen der Jungen nicht verhindert. In solchen Fällen scheint die Schilddrüse der Foeten kompensatorisch einzutreten. Halsted beobachtete nämlich bei den neugeborenen Hündchen eine mächtige Hypertrophie dieses Organs. Die Schilddrüsen waren ca. 20mal so groß, wie die normaler neugeborener Hunde. In Fällen mit länger bestehendem hochgradigen Ausfall der Schilddrüsenfunktion atrophieren die Ovarien. Hier dürfte die Störung irreparabel sein.

Die Hypophyse wurde in Fällen von Myxödem häufig als verändert angegeben. Boyce und Beadles fanden Vergrößerung der Hypophyse, ebenso Ponfick in einem Falle. In einem Falle von Abrikosoff war der glanduläre Teil der Hypophyse vergrößert und zwar waren die chromophilen Zellschläuche vermehrt, die Zellen vergrößert, ihr Protoplasma kolloid degeneriert. Comte hatte früher ähnliches beobachtet und die Vergrößerung der Hypophyse als kompensatorische Hypertrophie gedeutet. In anderen Fällen fand sich ausgesprochene sklerotische Degeneration der glandulären Hypophyse (2. Fall von Ponfick) oder cystische Degeneration (Sainton und Rathery u. a.). In den beiden früher angegebenen Fällen von Myxödem ergab die Röntgenuntersuchung eine vollkommen normale Sella turcica.

Im Tierexperiment wurde eine Vergrößerung der Hypophyse nach Exstirpation der Schilddrüse bei sehr jungen Tieren beobachtet. Bei erwachsenen Tieren konnten Bertelli und ich auch nach 1½jähriger Dauer des thyreopriven Zustandes nichts Ähnliches finden (nicht ausführlich publiziert). Die geschilderten Befunde scheinen mir in ihrer Bedeutung für die Wechselwirkung zwischen Schilddrüse und glandulärer Hypophyse weit überschätzt worden zu sein. Von einem vikariierenden Eintreten der Hypophyse für die Schilddrüse, wie es Comte

annahm, kann gar keine Rede sein. Das ist gerade so, wie wenn bei einer Schrumpfniere die Leber für die Niere vikariierend eintreten sollte. Es dürfte sich beim Myxoedema adultorum meist wohl um strumöse Veränderungen der Hypophyse handeln oder um gleichzeitige Veränderungen chronisch entzündlicher Natur (wie z. B. in den Fällen von Ponfick, Sainton und Rathery u. a.), denen wir bei der multiplen Blutdrüsensklerose wieder begegnen werden. Gleichzeitige Erkrankung von Schilddrüse und glandulärer Hypophyse (path. Korrelation) ist sehr häufig. Ich komme im Kapitel Hypophyse noch ausführlich darauf zurück. Schilddrüsenmedikation läßt bei solchen Fällen oft nur einen Teil der kachektischen Symptome verschwinden. Über die Hypophysenveränderungen beim infantilen Myxödem siehe später. Die Kombination von Myxödem und Tetanie wird im IV. Kapitel besprochen.

Ätiologie und Verlauf. Völlig geklärt ist heute die Ätiologie des Myxoedema operativum. Totale Exstirpation der Schilddrüse führt immer zum Myxödem, das in ganz seltenen Fällen nur geringfügig sein und spontan ausheilen kann, wenn akzessorische Schilddrüsen kompensatorisch hypertrophieren (Fälle von Vollmann und Reverdin). Sehr bemerkenswert ist, daß in Fällen von akzessorischer Struma der Zungenbasis Exstirpation der Zungenstruma zum Myxödem führte. Seldowitsch und Chamisso haben je einen solchen Fall beschrieben. Nach Strumaoperationen treten oft mitigierte Formen des Myxoedema operativum auf, die z. B. nur Wachstumsstörungen oder nur Fettansatz oder nur Apathie zeigen. Kocher sah unter 38 Fällen von Cachexia strumipriva 9 mal die mitigierte Form; hier hatten sich Rezidive des Kropfes entwickelt. Die Lebensdauer der ektomierten Individuen ist stark verkürzt, wenn nicht eine sorgfältige Dauerbehandlung mit Thyreoidin durchgeführt wird. Totale Ektomien werden heute höchstens noch bei maligner Entartung der Schilddrüse gemacht. Mitigierte operative Myxödemformen können auch heute noch vorkommen, wenn bei Strumaoperationen der zurückgelassene Teil stark degeneriert ist.

Der pathologisch-anatomische Befund an der Schilddrüse beim sogenannten spontanen Myxödem ist gewöhnlich der einer Sklerose mit Verödung des Parenchyms oder einer hochgradigen kropfigen Entartung. In manchen Fällen von spontanem Myxödem wurde an Stelle der Schilddrüse überhaupt nur noch Fett und Bindegewebe vorgefunden (Abrikosoff). Die Ursache der entzündlichen Zirrhose ist nur in seltenen Fällen klar, so z. B. in den Fällen von Köhler mit Syphilis resp. Aktinomykose der Schilddrüse. Der erstere wurde durch Jodkali, der letztere durch die Operation geheilt. v. Wagner beobachtete zwei Fälle von Formes frustes im Eruptivstadium der Syphilis; in Spätstadien der Syphilis finden sich Infiltrate und Gummen. Tuberkulose der Schilddrüse ist verhältnismäßig nicht sehr häufig. Auch Miliartuberkulose wurde beobachtet. Primär tuberöse Tuberkulose scheint sehr selten zu sein. In einzelnen Fällen von multipler Blutdrüsensklerose wurden in der Schilddrüse neben diffus sklerotischen Veränderungen auch an einigen Stellen tuberkulöse Herde gefunden. In den meisten Fällen von spontanem Myxödem handelt es sich wohl um andersartige infektiöse Prozesse, als die angeführten es waren. Bakteriologisch ist das Gebiet noch nicht erforscht. Einen Fingerzeig geben jene Fälle von spontanem Myxödem, welche sich an akute Infektionskrankheiten anschlossen. So berichtet Reinlinger von einem 22 jährigen Fall, bei dem sich nach einem gastrischen Fieber (Typhus?) Kachexie, Myxödem der Haut, Apathie, Verblödung und Rückgang der Achsel- und Schamhaare einstellten. Die Schilddrüsentherapie war erfolgreich. Marfan sah nach einem akuten Gelenkrheumatismus mit Angina sich Myxödem entwickeln. Bisweilen geht, wie schon erwähnt, die Basedowische Hyperplasie in Atrophie über. Die Untersuchungen von Roger

et Garnier, de Quervain, Sarbach, Bayon u. a. haben aber gezeigt, daß bei schweren Infektionskrankheiten regelmäßig entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse zu finden sind und daß sich bei chronischen Intoxikationen häufig zirrhotische Prozesse entwickeln.

Daß das Myxödem bei Frauen so viel häufiger ist wie bei Männern, dürfte darin seinen Grund haben, daß die normalen Geschlechtsvorgänge bei der Frau eine bedeutende Belastung der Schilddrüsenfunktion bedingen und daß daher bei Schädigungen des Parenchyms durch häufige Infekte oder Intoxikationen leichter eine Erschöpfung eintritt. Für diese Annahme spricht, daß mitigierte Fomen der Hypothyreose sich während der Schwangerschaft zu verschlechtern pflegen und daß die myxödematösen Symptome nicht selten mit der geschlechtlichen Involution verschwinden.

Endlich sei hier erwähnt, daß bei der Sklerodermie in zahlreichen Fällen sklerotische Prozesse in der Schilddrüse gefunden wurden (Singer, Hektoen, Roux, Leredde et Thomas u. a.). In manchen Fällen von Sklerodermie finden sich eventuell auch Symptome, die an Myxödem mahnen (Grasset, Osler u. a.). Da die Sklerodermie die verschiedensten Organe in Mitleidenschaft zieht, ist es naheliegend, die Schilddrüsenveränderung am besten als Teilerscheinung des Grundprozesses aufzufassen (siehe I. Kapitel).

Die **Differentialdiagnose** hat vor allem die nephritischen Ödeme zu berücksichtigen. Geringer Eiweißgehalt kann sich auch beim Myxödem finden. Auf die Derbheit der Schwellungen, das Fehlen von Hypertonie und das Vorhandensein psychischer Veränderungen ist besonders zu achten. Auch sind beim Myxödem die Schwellungen morgens oft deutlicher als abends.

Auch das stabile erysipeloide Ödem, das indurative syphilitische Ödem und die Pachydermie unterscheiden sich vom Myxödem durch normales psychisches Verhalten; sie reagieren auch nicht auf Thyreoidinzufuhr. Die Sklerodermie kann sich unter Thyreoidinbehandlung bessern (Anregung des Stoffwechsels, Ewald), dasselbe gilt auch von manchen Fällen der Lipomatosis dolorosa (Dercum). In manchen solchen Fällen wurden Veränderungen der Schilddrüse gefunden, in anderen fanden sich solche der Hypophyse. (Siehe XIV. Kapitel).

Schwierig ist nur die Diagnose der unvollkommenen Formen des Myxödems. Hertoghe hat zuerst die Aufmerksamkeit auf diese gelenkt und sie als chronischen gutartigen Hypothyreoidismus bezeichnet. Sie sind viel häufiger und vielgestaltiger beim weiblichen Geschlecht. Die Krankheit beginnt oft mit chronischen Muskelschmerzen, durch welche der Schlaf beträchtlich gestört sein kann. Besonders häufig sind Rachialgien. Dazu gesellen sich: große Müdigkeit, besonders in den Morgenstunden, ferner Menstruationsstörungen, Menorrhagien oder Amenorrhöe, Kältegefühl, selbst Frostschauer, Verschleierung der Stimme und besonders oft recht hartnäckige Obstipation. Deutlicher wird das Bild schon, wenn die Haare besonders am Hinterhaupt auszufallen beginnen und wenn sich Apathie und Depression hinzugesellt. Bisweilen finden sich in derselben Familie mehrere Personen mit den Zeichen der chronisch mitigierten Schilddrüseninsuffizienz. Hertoghe erwähnt, daß ihn in manchen Fällen die deutlicher ausgesprochenen Zeichen des Myxödems beim Kinde erst auf jene eben geschilderten Beschwerden der Mutter aufmerksam machten und daß dann die Behandlung der Mutter mit Schilddrüsensubstanz einen vollen Erfolg brachte. Gluzinski weist darauf hin, daß solche Abortivformen des Myxödems bei Frauen nicht selten in den letzten Jahren vor dem Klimakterium auftreten und mit vollendetem Klimakterium zurückgehen. Letzteres hat auch schon Hertoghe betont. Kocher und Fr. Kraus stimmen betreffs der Häufigkeit solcher Formen Hertoghe bei. Kocher betont dabei, daß nicht selten

Erscheinungen des chronischen Rheumatismus, die mit Schmerzen, Steifigkeit und Schwere der Extremitäten einhergehen, auf larvierter Hypothyreose beruhen. Die Diagnose kann noch dadurch erschwert werden, daß sich auch Auftreibungen der Gelenke entwickeln. Parhon und Papinian haben einen Fall von chronischem Rheumatismus beschrieben, den sie als dysthyreogen auffaßten. An einem größeren Material von chronischem Gelenkrheumatismus haben Rotschild und Levi die Schilddrüsentherapie versucht. Unter 39 Fällen im Alter von 12—15 Jahren waren 20 mittelschwere und leichtere Fälle. Von diesen sollen 18 geheilt oder wesentlich gebessert worden sein, während von den schwereren Formen 2 geheilt und 13 gebessert wurden. Man wird wohl in der Auffassung dieser Formen des Gelenkrheumatismus als thyreogen sehr vorsichtig sein müssen, da nicht unmöglich ist, daß die Anregung des Stoffwechsels durch die Schilddrüsenmedikation allein einen gewissen Erfolg bringen kann.

Sicher geht auch Hertoghe viel zu weit, wenn er Myome, Retroflexio uteri, Emphysem, Leberstauung und Gallensteinbildung mit der Schilddrüseninsuffizienz in direkte Beziehung bringt (Kocher, Fr. Kraus). Daß man aber andererseits berechtigt ist, die oben zitierten mannigfaltigen Beschwerden in manchen Fällen einer chronischen leichten Schilddrüseninsuffizienz zuzuschreiben, geht abgesehen von dem therapeutischen Erfolg aus dem Umstand hervor, daß Kocher solche „thyreoprive Äquivalente" auch nicht selten nach Strumektomie auftreten sah.

Die Diagnose solcher benigner Formen der Schilddrüseninsuffizienz kann begreiflicherweise oft große Schwierigkeiten bereiten, besonders wenn nur einzelne der vielgestaltigen Symptome vorhanden sind, z. B. Erschwerung der Nasenatmung, Verschleierung der Stimme oder ein leichter Grad von Schwerhörigkeit. Besondere Aufmerksamkeit ist in solchen Fällen auf das Vorhandensein von Pseudolipomen in den Supraklavigulargruben oder von Querfalten der Stirne zu richten (v. Wagner). Oft wird die Diagnose auch ex juvantibus nur vermutungsweise gestellt werden können.

Eine besondere Form der mitigierten Schilddrüseninsuffizienz ist die thyreogene Fettsucht. Im Gegensatz zur sogenannten Mastfettsucht gibt es Fälle, bei denen sich trotz verhältnismäßig geringer Kalorienzufuhr Fettsucht entwickelt und bestehen bleibt, wenn die Kalorienzufuhr so sehr beschränkt wird, daß normale Individuen von gleicher Größe, gleichem Alter und gleichen Lebensbedingungen unter diesen Verhältnissen an Körpergewicht rasch einbüßen würden. Die Ursachen der endogenen Fettsucht sind wohl verschiedener Natur (vergl. auch die Kapitel Hypophyse Nr. VI und die verschiedenen Formen der Fettsucht Nr. XIV). Es ist aber kaum zu bezweifeln, daß eine derselben geringgradige Schilddrüseninsuffizienz ist. Die thyreogene Fettleibigkeit kann auf einer ererbten Disposition beruhen, sie kann sich an Infektionskrankheiten anschließen (von Noorden). Es kann ihr auch ein Morbus Basedowi vorausgehen. Ich erinnere an die Fälle von Morbus Basedowi, bei denen der anfänglichen Abmagerung eine unaufhaltsame Körpergewichtszunahme folgt. Für die Diagnose der thyreogenen Fettsucht sind anderweitige Symptome wie Phlegma und Obstipation wichtig, besonders wenn sie vor der Entwicklung der Fettsucht nicht bestanden haben. Solche Fälle bilden die Domäne der Schilddrüsenbehandlung; Kalorienbeschränkung kann in solchen Fällen besonders bei älteren Personen zu hochgradiger Erschöpfung und Herzkollaps führen, ohne die Fettmenge zu verringern, während Schilddrüsenzufuhr unter Besserung des Allgemeinbefindens das Körpergewicht reduziert (von Noorden).

Die Ursache der Mannigfaltigkeit der hypothyreoidalen Syndrome können wir ebenso wie die der hyperthyreoidalen in konstitutionellen Verschiedenheiten der betreffenden Individuen erblicken.

Der Verlauf des Myxödems kann in unbehandelten Fällen ein progredienter sein und hochgradige Kachexie hervorrufen; meist führen dann interkurrente Krankheiten den Tod herbei. Es kann aber auch spontane Besserung auftreten, nicht selten unter Ausbildung eines Kropfes, in seltenen Fällen durch Hypertrophie von akzessorischen Schilddrüsen.

Die Therapie des Myxödems wird nach der Schilderung des sporadischen Kretinismus besprochen werden.

2. Der sporadische Kretinismus.

Begriffsbestimmung. Im vorhergehenden Abschnitt wurden Krankheitsbilder gezeichnet, welche entstehen, wenn in einem bereits völlig entwickelten Organismus die Schilddrüse insuffizient wird oder ihre Funktion völlig einstellt. Entwickelt sich die Störung der Schilddrüsenfunktion in einem noch unfertigen Organismus, so gesellen sich zu den geschilderten Erscheinungen noch tiefgreifende Entwicklungshemmungen hinzu, die um so intensiver sind, je früher die Störung einsetzt. Für die Auffassung des sporadischen Kretinismus als Hypo- resp. Athyreose des jugendlichen Organismus sind einerseits die traurigen Erfahrungen, die man zu einer Zeit, als die Bedeutung der Schilddrüse noch nicht bekannt war, bisweilen bei Strumektomien im Kindesalter machte, andererseits die grundlegenden Versuche mit Totalexstirpation der Schilddrüse bei Tieren (von Hofmeister und von v. Eiselsberg) entscheidend gewesen. Gegenüber den Kontrolltieren gleichen Wurfes, zeigten die thyreopriven Tiere v. Eiselsbergs, die unter den gleichen Verhältnissen gehalten wurden, schon nach wenigen Wochen ein bedeutendes Zurückbleiben im Größenwachstum und im Körpergewicht. Die Wachstumsstörung betraf mehr die langen Röhrenknochen als den Rumpf. Die Knochen wurden plump und nahmen an Festigkeit ab. Nach längerer Zeit betrug das Körpergewicht der Kontrolltiere oft mehr als das dreifache desjenigen der thyreopriven Tiere. Ferner fanden sich Auftreibung des Leibes, Anämie, atheromatöse Veränderungen der großen Gefäße, Atrophie der Genitalien, Herabsetzung der Temperatur, Verkrümmungen des Hornes, trophische Veränderungen der Haare, Trockenheit der Haut, seniler Marasmus und ausgesprochene Idiotie, kurz das Bild des idiotischen Zwergwuchses. Ganz analog sind die Entwicklungsstörungen beim Menschen, wenn der Ausfall der Schilddrüsenfunktion in frühester Jugend einsetzt. Es kann der Schilddrüsenmangel entweder ein angeborener sein (Thyreoaplasie oder Thyreohypoplasie), oder es können die jugendliche Schilddrüse dieselben Schädlichkeiten treffen, die das Myxoedema adultorum verursachen (spontanes, infantiles Myxödem), oder es kann, wie schon erwähnt, ein chirurgischer Eingriff zur Schilddrüseninsuffizienz führen (postoperatives infantiles Myxödem).

Pineles, welcher als erster die Thyreoaplasie als eine ätiologisch einheitliche Form aus der ganzen Gruppe heraushob, möchte den Ausdruck sporadischer Kretinismus überhaupt vermieden wissen und nur zwischen Thyreoaplasie und infantilem Myxödem unterscheiden. Es scheint mir aber diese scharfe Unterscheidung praktisch nicht durchführbar. Zwar setzt das infantile Myxödem oft erst im 5. oder 6. Lebensjahr ein, während bei der Thyreoaplasie die Entwicklungshemmung schon im ersten Lebensjahr allmählich hervorzutreten beginnt. Es kann sich aber das infantile Myxödem auch im frühesten Lebensalter entwickeln. Ist die Schädigung der Schilddrüse in solchen Fällen eine bedeutende, so ist die Intensität der Entwicklungshemmung die gleiche wie bei der Thyreoaplasie und da der palpatorische Befund wenn negativ nicht entscheidend ist, so wird sich eine sichere Unterscheidung dieser beiden Zustände in vivo kaum durchführen lassen, besonders wenn solche Individuen erst in einem späteren

Lebensalter einer genauen ärztlichen Untersuchung unterzogen werden. Ich möchte daher für die ganze Gruppe den Namen des sporadischen Kretinismus beibehalten. Siegert faßt alle Fälle von Ausfallserscheinungen der Schilddrüse im Kindesalter auch den endemischen Kretinismus unter dem Namen Myxidiotie zusammen. Da ich den endemischen und sporadischen Kretinismus nicht für völlig wesensgleich halte, so kann ich dieser Bezeichnung nicht beistimmen.

In seiner ausgezeichneten Arbeit über die Thyreoaplasie stellt Pineles 12 Fälle aus der älteren Literatur zusammen, bei denen bei der Autopsie makroskopisch die Schilddrüse vermißt wurde. Die betreffenden Individuen sind fast alle im jugendlichen Alter verstorben, bei den wenigen älteren Individuen, die das Pubertätsalter erreicht hatten, scheint mir der Nachweis einer völligen Aplasie der Schilddrüse nicht sicher oder sie sind mit Schilddrüsentabletten behandelt worden (Mac Callum und Fabyan). Auch Thomas Erwin weist darauf hin. In dem Falle von Fletscher-Beach, welcher ein 15jähriges Mädchen betraf, hatte sich doch eine gewisse Intelligenz entwickelt. Sie hatte schreiben und rechnen gelernt und hatte 2—3 mal menstruiert. Die Autopsie ergab zwar Fehlen der Schilddrüse, da aber bei völliger Thyreoaplasie — die Publikation dieses Falles fällt vor die Ära der Schilddrüsenbehandlung — eine derartige Entwicklung kaum möglich ist, so ist es wahrscheinlich, daß hier akzessorische Schilddrüsen bestanden haben, die aber nicht imstande waren, den Ausfall völlig zu decken. Pineles führt dann 7 Arbeiten jüngeren Datums an, bei welchen eine genaue mikroskopische Untersuchung das Fehlen jeglicher Schilddrüsenanlage bewies (Kocher-Langhans, Muratov, Maresch, Peucker, Aschoff, Erdheim, Knöpfelmacher). In dem Falle von Maresch handelte es sich um ein 11jähriges Mädchen, dessen Geschwister völlig gesund waren; nach Angabe der Eltern sistierte das Wachstum mit eineinhalb Jahren fast völlig. Mit 11 Jahren war das Mädchen 77 cm hoch, der Schädel hatte einen Umfang von 49 cm, der Bauch von 53 cm, die große Fontanelle maß $4\frac{1}{2}$ zu $1\frac{1}{2}$. Das Mädchen konnte nicht gehen, sondern nur sitzen und nur wenige Silben sprechen. Die Haut war myxödematös (auch bei der mikroskopischen Untersuchung), die Hypophyse war normal groß; die Thymusdrüse dem Alter entsprechend. Pankreas und Nebennieren waren von normaler Größe.

Die Mitteilung von Maresch war von grundlegender Bedeutung, weil Maresch zum erstenmal die Anwesenheit der Epithelkörperchen in seinem Falle feststellte. Auch die späteren Untersucher fanden die Epithelkörperchen intakt. Nur in einigen Fällen wurde auch gleichzeitig Fehlen der Epithelkörperchen angegeben (Quincke Fall I, Rocaz et Cruchet, 2 Fälle von Siegert). Hier fehlen aber Serienschnitte.

Sehr genau studiert sind die Fälle von Aschoff, Erdheim und Diederle.

In dem Falle von Aschoff handelte es sich um ein halbjähriges Kind von 53 cm Länge. Die Hypophyse soll stark vergrößert gewesen sein (0,5 g). Aschoff hatte bei seinem Falle in der Zungenwurzel einen cystischen Tumor gefunden, den er als Rest des Ductus lingualis deutete. Außerdem fand sich an der Stelle der lateralen Schilddrüsenanlage je ein halberbsengroßes Bläschen, welches er als Rest der Kiementasche ansah. Der Fall von Erdheim war 13 Monate alt; das 13. Kind gesunder Eltern. Es bestand hochgradige Obstipation (palpabler Kottumor). Auch hier fanden sich die Bläschen wie im Falle Aschoff; die mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich um ektodermale Bildungen handelte, über deren Entstehung aus der 4. Kiementasche kein Zweifel mehr besteht, da Erdheim in 2 Fällen von halbseitiger Thyreoaplasie auf dieser Seite dieselben Cysten fand, welche auf der normalen Seite fehlten.

Neuerdings kommen noch je ein Fall von Ungermann (vikariierende Zungenstruma) und von Mac Callum und Fabyan (Zysten in der Gegend der oberen Epithelkörperchen) und endlich 3 Fälle von Schilder hinzu. In allen bisher genauer untersuchten Fällen fanden sich jene Zysten an Stelle der lateralen Schilddrüsenanlage. Diederle konnte in seinem Falle auch das Fehlen der Anlage der oberen Schilddrüsenarterien feststellen.

Wir sind daher zu der Annahme berechtigt, daß in diesen Fällen eine Bildungsanomalie vorliegt, welche in einer Agenesie der seitlichen Schilddrüsenanlage besteht. Die an ihrer Stelle sich vorfindenden Bläschen stellen indifferente Reste der postbranchialen Körper dar, an welche unter Umständen einzelne Schilddrüsenfollikel angelagert sein können. An der Zungenwurzel finden sich an Stelle der medianen Schilddrüsenanlage analoge indifferente Reste mit Keimen von Schilddrüsengewebe, die nicht selten zu Tumorbildungen Anlaß geben. Die eben geschilderten Fälle betreffen Kinder, welche höchstens das 11. Lebensjahr erreichten. Die Mädchen waren bei weitem in der Mehrzahl; sie waren alle bei der Geburt gut entwickelt. Erst in der 2. Hälfte des ersten Lebensjahres trat allmählich Stillstand der Entwickelung ein. Unter den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fällen vom sporadischen Kretinismus werden gewiß eine größere Anzahl zu der Thyreoaplasie gehören. Diederle rechnet unter anderem auch 2 Fälle von Kocher und den bekannten Fall von Bourneville (Pacha de Bicêtre) hierher. Auch 2 Fälle von Magnus-Levy gehören hierher. Der erwähnte Fall von Bourneville erreichte ein Alter von 36 Jahren. Ob reine Fälle von Thyreoaplasie aber ein so hohes Lebensalter erreichen können, besonders, wenn sie nicht frühzeitig behandelt werden, möchte ich, wie schon vorhin erwähnt, noch dahingestellt sein lassen. Jedenfalls steht fest, daß auch bei völligem Mangel der Schilddrüse das Leben und ein gewisser Grad von Entwicklung möglich ist.

Symptomatologie. Ich will nun das klinische Bild des sporadischen Kretinismus ohne Rücksicht auf die Ätiologie des speziellen Falles schildern. Wir werden dabei jedenfalls bedenken müssen, daß nur diejenigen Fälle, welche das voll entwickelte Bild zeigen, der thyreoaplastischen Form angehören können, während in den unvollkommenen Formen nur eine relative Insuffizienz der Schilddrüse vorliegen kann oder die Störung der Schilddrüsenfunktion später eingesetzt haben muß.

Zuvor will ich die Beschreibung dreier Fälle von sporadischem Kretinismus vorausschicken, die mir Herr Hofrat Wagner v. Jauregg gütigst zur Untersuchung überlassen hat.

Beobachtung XIV: H. Margarete, 2½ Jahre, Aufnahme auf die psychiatrische Klinik (von Wagner) am 4. November 1909. Vater hat einen Blähhals angeblich vom Blasen des Flügelhornes. Sonst keine Kröpfe in der Familie. Mutter der Frau war geisteskrank. Eltern sind nie über Wien hinausgekommen. Ein 5jähriges Kind der Eltern ist völlig normal. Die Geburt der Patientin war normal; sie wurde von der Mutter bis Ende des 2. Jahres gestillt. Von Geburt an lustig und lebhaft, groß, stark entwickelt, vom 8. Lebensmonat an bemerkten die Eltern erst, daß das Kind nicht mehr zunehme, seitdem blieb es stehen. Das Kind hatte bei der Geburt einen Nabelbruch. Es hat nie gesprochen.

Länge 62,
Kopfumfang 42,
Schulterbreite 15,
Brustumfang 45,
Puls 120,
Temperatur: im Rektum 36°.

Panniculus adiposus weich, schlaff, myxödematöse Beschaffenheit der Haut. Gehen und Stehen unmöglich. Stirne vorgewölbt, Nasenwurzel etwas eingesunken, noch kein Zahn durchgebrochen. Augenlider mäßig geschwollen, Zunge dick, Bauch

stark vorgewölbt. Nabelhernie. Körpergewicht 7,1 kg. Vom 2. Dezember 1909 an jeden 3. Tag eine Thyreoidintablette.

10. XI. 1910. 71 cm lang, 9,1 kg schwer. Behandlung wird ausgesetzt.

Eintritt in die I. medizinische Klinik am 15. X. Kann nur stehen, wenn sie sich anhält, kann nicht sprechen, ist aber sonst lebhaft und beschäftigt sich. Alle Fontanellen geschlossen.

Schädelumfang 46,
Brustumfang 50,
Bauchumfang 48,
Spina a. s. bis Mall. Int. 30,
Acrom. olecr. 13,
Olecr. bis Proc. styl. rad. 12.



Abb. 12.
Röntgenogramm einer Hand bei sporadischem Kretinismus (Beobachtung XIV).

Haut etwas trocken, kein deutliches Myxödem. Nasenwurzel nur wenig eingesunken, Zunge ragt immer zum Mund heraus, links vorn unten ein Zahnkeim fühlbar, sonst keine Zähne. Gehör anscheinend völlig normal. Schilddrüse nicht palpabel. Bauch aufgetrieben, Leber ist palpabel, Andeutung von Nabelhernie, der Kitzelreflex vom äußeren Gehörgang ist vorhanden. Läßt Stuhl und Harn unter sich. Nervenstatus so weit prüfbar o. B.

Patellarreflexe etwas lebhaft.

15. X. 30 g Dextrose, kein Zucker.

11. XI. 50 g Dextrose, kein Zucker
24. X. 4,56 Mill. Erythrocyten,
Leukoc. 6800, davon
Neutroph. P. 48,4,
Gr. Mono. 8,3,
Lymph. 40,
Eos. 3,3.

11. XI. Erythroc. 5,25 Mill.,
Hämogl. 55,
Leukoc. 8200, davon
Neutroph. P. 38,
Gr. Mono. 37,
Lymph. 54,
Eos. 4,3.

26. XI. 0,0005 Adrenalin subkutan und 50 g Dextrose p. os. Nach 4 Stunden 3,2 % Zucker.


Abb. 13.
Sporadischer Kretinismus.

29. XI. 1 Tropfen Homatropin ins Auge, nach 24 Stunden noch leichte Mydriasis.

30. XI. Adrenalin 0,0005, kein Zucker.

20. XI. 0,005 Pilokarpin subkutan, schwacher Schweiß, keine Salivation.

Vom 2. XII. an täglich 2 Thyreoidintabletten, vom 6. an 3, vom 8. an 5.

14. XII. Puls von früher 110, jetzt auf 130, Thyreoidinmedikation wird auf eine Tablette reduziert.

Zusammenfassung: Es handelt sich um sporadischen Kretinismus, möglicherweise beruhend auf kongenitaler Aplasie oder Hypoplasie der Thyreoidea.

Bemerkenswert ist hier die hohe Assimilationsgrenze für Zucker, das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie, die starke Atropinwirkung und die schwache Pilokarpinwirkung; doch findet sich eine ungewöhnlich starke Glykosurie bei Kombination von Traubenzucker und Adrenalin. Es besteht in diesem Fall eine ziemlich hohe Toleranz für Thyreoidin.

Röntgenuntersuchung des Handskeletts: Nov. 1911. Es findet sich der Knochenkern für Capitatum und Hamatum angelegt. Radiusepiphyse und Basalepiphyse fehlen noch. Das Skelett entspricht dem eines 6—8 monatlichen Kindes (Abb. 12). Sella turcica der Größe des Schädels entsprechend.

Beobachtung XV: N. Franz (s. Abb. 13). Eintritt in die psychiatrische Klinik von Wagner 6. X. 1909. 4½ Jahre, aus Rudoletz in Mähren.

4. Kind gesunder Eltern, Entbindung leicht, zur richtigen Zeit. Kopf war schon groß bei der Geburt. Sprach bis zum 2. Lebensjahr nur die einfachsten Worte, wie Tata, Mamma und spricht seitdem überhaupt nicht.

Eltern und deren ganze Verwandtschaft bis zu den Ureltern des Kindes haben nie an Kropf gelitten. In der ganzen Gegend kennt der Vater des Kindes keinen ähnlichen Fall.

Körperlänge 85, Gewicht 19,2 kg. Kopf äußerst groß, doch keine hydrocephale Bildung. Kopfknochen von harter Konsistenz. Starke Entwicklung des Gesichtsskeletts. Sehr niedere Stirn, weit voneinander abstehende Augen. Sattelnase, Epikantus. Kurzes, sehr breites knorpeliges Nasengerüst. Wulstige Lippen, dicke breite Zunge, die aus dem Mund herausragt. Angewachsene wulstige Ohrläppchen. Wangen sehr dick, Hals kurz und gedrungen. Schilddrüse nicht tastbar. Dichte Lanugohaare am Rücken. Haut des Körpers, besonders in den Supraklaviculargruben und an den Hand- und Fußrücken prall elastisch, Hände und Finger kolbig. Abdomen stark aufgetrieben. Umfang 65½. Reponible Nabelhernie. Reflexe soweit prüfbar vorhanden. Schallreize ohne jede Reaktion.

Bekommt vom 23. VI. an täglich 1 Thyreoidintablette bis zum 24. X. Eintritt in die I. Med. Klinik. Jetzt Körperlänge 91,25, Gewicht 21 kg. Behandlung wird ausgesetzt.

Kopfumfang jetzt 56, Bauchumfang 65, Brustumfang 49.

Spina a. s. bis Mall. int. 44,5.

Halsumfang 36.

Herzdämpfung etwas verbreitert (auch röntgenologisch, Herz von eigentümlich kugeliger Gestalt). Herztöne rein.

Leberrand in der Mittellinie 10 cm, in der rechten Mammillarlinie 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar.

Nabelhernie ca. 3 cm lang und ihr Ansatz 2,5 cm im Durchmesser. Penis ganz klein, kein Descensus testiculorum. Der Kleine läßt immer Harn und Kot unter sich. Leichte Erhöhung der Patellarreflexe, sonst Reflexe normal. Nervenstatus so weit prüfbar normal.

Der Kleine starrt oft lange Zeit vor sich hin, ist aber zeitweise auch recht lebhaft, schreit laut. Keine Spur von Sprache. Steckt alles, dessen er habhaft werden kann, in den Mund, auch den eigenen Kot. Gehöreindrücke fehlen vollständig, kein Schallreflex der Augenlider.

2. XI. 50 g Dextrose per os, kein Zucker. Nach einigen Tagen 100 g, davon eine geringe Menge erbrochen, kein Zucker im Harn.

9. XI. Erythroc. 5 480 000,
Hämoglobin 70,
Leukoc. 9000, davon
Neutroph. P. 42,5 %,
Gr. Mono 8 %, Lymphoc. 41 %,
Eos. 8,5 %.

Eine spätere Zählung ergab 5,4 Mill. Erythroc.
70 % Hämogl.,
11000 Leukoc.,
Eos. 12 %.

21. XI. 0,01 Pilokarpin, Schweiß nur ganz schwach. Salivation negativ.

22. XI. Homatropin erzeugt nur schwache Mydriasis, die aber nach 24 Stunden noch positiv ist.

26. XI. 0,001 Adrenalin subkutan und 50 g D per os. Nach 4 Stunden 4,2% Zucker. 29. XI. Homatropin noch nach 48 Stunden, schwache Mydriasis.

30. XI. 0,001 Adrenalin subkutan, kein Zucker. Vom 2. XII. an 3 Thyreoidintabletten täglich, vom 5. XII. an 5 Tabletten täglich, vom 8. XII. an 7 Tabletten täglich.

13. XII. Starke Schuppung der Haut, keine Spur von Feuchtigkeit, auch an den Handflächen nicht.

22. XII. Puls unregelmäßig. Nur 72 zählbar, aber häufige frustrane Kontraktionen. Es wird auf 3 Tabletten herabgegangen und später, als nach einigen Tagen der Puls wieder völlig regelmäßig war, werden dauernd 5 Tabletten weiter gegeben.

18. I. Leukoc. 4800, davon
Neutroph. P. 61,5,
Lymphoc. 20,5,
Gr. Mono. 12,5,
Eos. 5,5.

19. I. Die Untersuchung des Gehörs ergibt jetzt mit Sicherheit, daß der Patient auf lauten Schall reagiert. Deutlicher Lidreflex.

29. III. Thyreoidinmedikation wurde bisher in den großen Dosen fortgesetzt, ohne irgendwelche Vergiftungserscheinungen zu erzeugen. Das Gehör hat sich noch gebessert, die Leberschwellung ist wesentlich zurückgegangen, sonst hat sich nichts geändert.

Dezember 1910. In der Handwurzel ist nur der Kern des Capitatum und Hamatum erschienen, während zu dieser Zeit bereits das ganze Handwurzelskelett angelegt sein sollte. Die Radiusepiphyse ist vorhanden. Das Skelett entspricht dem eines 1½—2jährigen Kindes.

Zusammenfassung: Der Patient ist aus kropffreier Gegend. Auch sonst besteht gar kein Anhaltspunkt für die Annahme eines endemischen Kretinismus. Es handelt sich also wohl um sporadischen Kretinismus, möglicherweise beruhend auf Aplasie oder hochgradiger Hypoplasie der Schilddrüse, vielleicht wurde später durch irgend ein nicht weiter definierbares Moment die Insuffizienz noch hochgradiger.

Die Schilddrüsenmedikation vermag hier noch weniger als in dem vorher beschriebenen Fall. Sie ist auch viel später eingeleitet. Anscheinend ist aber auch hier die Schilddrüseninsuffizienz viel bedeutender.

Die Untersuchung mit Adrenalin und Pilokarpin einige Wochen nach dem Aussetzen der Schilddrüsentherapie zeigt geringe oder negative Wirkung. Die Prüfung auf alimentäre Glykosurie fällt negativ aus. Sehr interessant ist, daß aber

auch in diesem Falle Adrenalin + Dextrose zu einem ganz ungewöhnlich hohen Grad von Glykosurie führt.

Bemerkenswert ist in diesem Falle die enorme Toleranz für Thyreoidin und ferner die Wirkung des Thyreoidins auf die Hörstörung und auf die Leberschwellung.

Beobachtung XVI: A. H. Aufnahme auf die psychiatr. Klinik (v. Wagner) 21. 1. 1909. 15 Jahre alt. Zwergin (95 cm), Gesicht gedunsen, Haut des ganzen Körpers myxödematös, trocken und schuppend. Supraklaviculargruben polster-





Abb. 14. Sporadischer Kretinismus. Abb. 15.

förmig ausgefüllt. Conjunctivitis eczematosa. Fundus normal. Schädelumfang 50½. Nasenwurzel eingesunken, Zunge dick, ebenso die Lippen, die Zähne mit Querriefen, zum großen Teil kariös, in der Entwicklung stark zurückgeblieben, Abdomen vorgetrieben, Nabelhernie.

Maße: Länge 95,
Schädelumfang 50½.
Oberarm (Akrom. olecr.) 19,
Unterarm 13,
Untere Extr. (Spina-Ferse) 46.

Intelligenz eines 4jährigen Kindes. Kann sprechen, versteht die an sie gerichteten Fragen und Aufforderungen, kann aber nicht schreiben und lesen und von einem Gebet nur die Anfangsworte sagen. Gewicht 20 kg.

Vom 27. April an 0,5 Jodnatrium, danach lebhafter, vom 8. Juni an täglich eine Schilddrüsentablette. Körpergewicht geht bis Anfang Juli auf 16,9 kg herab. Die Stühle, die früher häufig 2—3 Tage aussetzten, werden allmählich vollständig normal. Rasche geistige Entwicklung. Ist viel beweglicher, spielt viel, verlangt einen Spiegel, eine Masche ins Haar, beginnt zu singen.



Abb. 16.

Sporadischer Kretinismus. 17jähriges Mädchen. Trotz länger dauernder Thyreoidinbehandlung steht die Entwicklung des Handskelettes noch hinter der eines normalen 10jährigen Mädchens zurück (siehe Abb. 17).

18. I. 1910. 101 cm. Myxödematöse Beschaffenheit der Haut stark vermindert, an der Innenfläche der Hände leichtes Schwitzen. Dermographismus.

13. X. 1910. Beim Eintritt in die medizinische Klinik ist die Patientin $16\frac{3}{4}$ Jahre alt. Länge 110 cm, Gewicht 23. Es wird jetzt die Schilddrüsenmedikation ausgesetzt. Schädelumfang $57\frac{1}{2}$.

Haare weich, Haut ziemlich trocken, nur die Handflächen feucht, Zunge nicht vergrößert, Zähne in der Entwicklung weit zurück. Bauchumfang 62, noch Andeutung einer Nabelhernie. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Schamgegend und Achselhöhlen gänzlich unbehaart. Äußeres Genitale hypoplastisch. Periode nie aufgetreten. Die ganze Trachea deutlich palpabel, von der Schilddrüse

nichts zu fühlen. A. gibt richtige Auskunft, wo sie in den letzten Jahren gewesen, Rechnen 0, auch Zählen unmöglich.

15. X. 100 g Dextrose, schwach positiv.
Erythrocyt. 4 540 000,
Leukoc. 11200, davon
Neutroph. P. 32,5 %,
Gr. Mon. 9,5 %,
Lymphoc. 51,0 %,
Eos. 7 %.

25. X. 100 g Dextrose, kein Zucker.

1. II. Hände fühlen sich kühl an, Patientin hat seit dem Eintritt 1,7 kg zugenommen.

3. II. Leukoc. 12100, davon
Neutroph. P. 40,6 %,
Gr. Mono. 4,6 %,
Lmyphoc. 49 %,
Eos. 5,8 %.

9. II. Leukoc. 11500,
Hämoglobin 65 %.

10. X. 150 g Dextrose, kein Zucker.

16. XI. Haut ganz trocken, 0,01 Pilokarpin, keine Salivation, nur leichter Schweiß.

19. XI. Nervenstatus: Bauchdeckenreflexe gesteigert, ebenso Fußsohlenkitzelreflex lebhaft, sonst soweit untersuchbar normal.

Nach Homatropin nur sehr schwache Mydriasis. Am 22. XI. 0,001 Adrenalin subkutan und 100 g Traubenzucker per os. Minimale Blutdrucksteigerung, nur sehr kurz dauernd, Puls nur von 84 auf 92. In der ersten zweistündigen Periode kein Zucker, in der zweiten in 15 ccm Harn 4,25 %, in der nächsten 12stündigen Trommer noch stark positiv.

26. XI. 0,001 Adrenalin, kein Zucker.

29. XI. Schädelumfang 56½, Gesamtlänge 111, Bauchumfang 62, Brustumfang (mamillae) 64, Halsumfang 28, Oberarm (Acrom-olekr.) 21,5, Unterarm 18,5, untere Extremität (Spina-Ferse) 52.

2. XII. Bisher Puls zwischen 100 und 110, Stuhlgang nicht ganz regelmäßig, indem meistens jeden 3. bis 5. Tag ein Stuhl ausfällt. Von jetzt an täglich 5 Thyreoidintabletten. Von 6. XII. an täglich 7 Tabletten. 8. XII. Täglich 9 Tabletten.

9. XII. Puls sehr unregelmäßig, Thyreoidinmedikation wird ausgesetzt. Alimon. Glykos (100 g Dextrose) schwach positiv.

In den nächsten Tagen steigt der Puls bis auf 145 an und sinkt erst bis zum 22. XII. wieder zur frühere Zahl ab.
Leukoc. 10 200, davon
Neutrophile P. 67,2 %,
Gr. Mono. 8,2 %,
Lymphocyten 22,6 %,
Eosinoph. 2 %.

Röntgenologischer Befund des Handskelettes: Die Epiphysenfugen der Finger und Metakarpen sind noch offen. Das Handwurzelskelett ist nur in Form von runden Knochenkernen angelegt. (Um diese Zeit sollen die Handwurzelknochen vollkommen ausgebildet und die Epiphysenfugen im Verstreichen begriffen sein). (Abb. 16.)

Sella turcica der Größe des Schädels entsprechend.

Zusammenfassung: Sporadischer Kretinismus, möglicherweise durch Aplasie oder hochgradige Hypoplasie der Schilddrüse. Die im 16. Lebensjahr einsetzende Schilddrüsentherapie vermag das Wachstum nicht unbeträchtlich zu steigern und auch die intelektuelle Entwicklung zu fördern. Daß bei der seit 16 Jahren bestehenden hochgradigen Entwicklungshemmung nicht alles nachgeholt werden kann, ist wohl selbstverständlich.

Die Untersuchung des Kohlehydrat-Stoffwechsels ergab, daß nach dem jahrelangen Thyreoidingebrauch die Assimilationsgrenze für Traubenzucker abnorm tief lag. Es ist nun sehr instruktiv, daß mit dem Aussetzen der Thyreoidinmedikation die Assimilationsgrenze sofort stieg, so daß nach mehreren Wochen bereits 150 g Dextrose vertragen wurden. Auch Adrenalin erzeugte keine Glykosurie, hingegen trat bei Adrenalin + Traubenzucker reichlich Zucker im Harn auf.

Eine Belastungsprobe mit Thyreoidin zeigte, daß die Toleranz in diesem Fall jedenfalls ziemlich groß war, da erst nach größeren Dosen Vergiftungssymptome auftraten. Die Zahl der Neutrophilen stieg unter der Belastungsprobe mit

Thyreoidin deutlich an, die Assimilationsgrenze für Traubenzucker sank rasch wieder ab.

Im klinischen Bild des sporadischen Kretinismus ist die am meisten in die Augen fallende Erscheinung die Wachstumsstörung. Schon Buschan



Abb. 17. Röntgenbild eines normalen 10jährigen Mädchens.

stellt 34 Fälle von sporadischem Kretinismus aus der Literatur zusammen, welche alle ausgesprochenen Zwergwuchs zeigten. In den Fällen mit hochgradiger Störung der Schilddrüsenfunktion bleibt die Körpergröße meist unter einem Meter.

Siegert beschreibt ein 2½jähriges Kind mit 50 cm Länge, v. Eiselsberg ein 13jähriges Mädchen von 80 cm Länge. Neben der Störung im Längenwachstum findet sich Verzögerung im Auftreten der Knochenkerne und im Epiphysenschluß (Hertoghe, v. Wyss, Kassowitz, Diederle, Siegert u. a.). Die ursprüngliche Angabe Virchows, daß die Verknöcherung verfrüht erfolgt, erwies sich später als unrichtig; der von Virchow untersuchte Fall betraf eine Chondrodystrophie (Kaufmann). Dies wurde später von Weygandt auch durch die mikroskopische Untersuchung des Virchowschen Falles bestätigt.

Schon Argutinsky hat betont, daß die Ausbildung der Knochenkerne beim sporadischen Kretinismus noch stärker verzögert ist als das Längenwachstum. Wenn z. B. die Größe eines 20jährigen Kretins der eines 6jährigen Kindes entspricht, so liegt die Ausbildung der Knochenkerne noch weiter zurück. Die Epiphysenfugen gelangen in den reinen Fällen mit vollständigem Schilddrüsenausfall überhaupt nicht zur Verknöcherung. Bei dem bekannten Falle von Bourneville ergab die Sektion noch im 36. Jahre vollkommen offene Epiphysenfugen. Der Fontanellenschluß ist hochgradig verzögert. In dem erwähnten Falle war im 20. Jahr die große Fontanelle noch offen gewesen. Bei der Sektion fand sich im 36. Jahr an Stelle derselben nur eine durchscheinende knöcherne Platte. Auch Kassowitz erwähnt Fälle von infantilem Myxödem mit hochgradig verzögertem Fontanellenschluß; so fand er bei einem 13jährigen Individuum die Stirnfontanelle noch deutlich offen. Die Maße der Knochen, was Dicke und Länge betrifft, entsprechen kindlichen Verhältnissen; es handelt sich also um einen proportionierten Zwergwuchs, der nur in der Entwicklung des Schädels von den normalen kindlichen Proportionen abweicht. Der Umfang des Schädels entspricht zwar nicht dem Alter des Individuums, ist aber bedeutend größer, als dem übrigen Körperbau entsprechen würde. Außerdem bleibt das Keilbein im Wachstum zurück; daraus resultiert eine Einziehung der Nasenwurzel, welche dem Gesicht den charakteristischen kretinischen Ausdruck verleiht, die aber nie jene extremen Grade wie bei der Chondrodystrophie erreicht. Bei dem 4 Monate alten Falle Diederles mit reiner Thyreoaplasie ergab die Messung sämtlicher Knochen, daß deren Proportionen ungefähr denen eines neugeborenen Kindes entsprachen. Die Wachstumsstörung hat also anscheinend erst nach der Geburt und nicht bereits im fötalen Leben eingesetzt. Die histologische Untersuchung der Knochen beim sporadischen Kretinismus ergab Verschmälerung der Knorpelwucherungszone, Einengung der Markhöhle, reichlichen Fettgehalt des Knochenmarkes und Zellarmut der Markräume. Es besteht also nach Diederle eine Verlangsamung der Apposition und Resorption bei normaler Verkalkung. Daraus resultiert ein gewisser Grad von Sklerose. Damit stimmt auch die Beobachtung von Kassowitz und Diederle überein, daß die Knochen, die einmal gebildet sind, ganz im Gegensatz zur Rachitis, eine ungewöhnliche Härte zeigen. Das histologische Bild des Knochens zeigt eine gewisse Senilität, die Wachstumsstörung beruht auf einer gleichmäßigen Verzögerung der endochondralen und periostalen Ossifikation.

Es ist ferner charakteristisch für die Wachstumsstörung beim sporadischen Kretinismus, daß sie auf die Schilddrüsentherapie in ausgesprochenem Maße reagiert, auch dann wenn mit der Therapie erst nach dem 20. Jahre begonnen wird. Davon wird noch bei der Besprechung der Therapie die Rede sein.

Bei den unvollkommenen Formen des sporadischen Kretinismus unterscheidet sich die Wachstumsstörung nur durch die geringere Intensität. Hier kann es doch noch in vorgerückten Jahren zur Verknöcherung der Epiphysenfugen kommen. Ich erwähne als Beispiel einen Fall von Magnus-Levy, bei welchem die im 45. Jahr eingeleitete Behandlung — der Patient war 132 cm

hoch — auf das Wachstum keinen Einfluß mehr ausübte, da die Epiphysenfugen bereits völlig verknöchert waren.

Mit der Störung des Knochenwachstums geht auch eine solche der Dentition Hand in Hand. Bei völligem Schilddrüsenmangel bleiben die Kinder in den ersten Jahren völlig zahnlos. In den späteren Jahren entwickelt sich das Milchgebiß nur sehr langsam und bleibt eventuell teilweise bestehen. Oft finden sich neben bestehenden Milchzähnen die rudimentären Anlagen bleibender Zähne. Hier kann die Schilddrüsentherapie, wie wir später sehen werden, eklatante Erfolge erzielen.

Ein konstanter Befund bei den höheren Graden des sporadischen Kretinismus ist die Nabelhernie. Kassowitz beobachtete sie bei 22 Fällen von infantilem Myxödem 16mal. Das älteste unter diesen Kindern war 12 Jahre alt. Die Nabelhernie kann bis Apfelgröße erreichen. Dabei sind die Bäuche aufgetrieben, der Nabel steht auffallend tief (Argutinsky), es besteht hochgradige Obstipation, welche in dem Falle von Maresch sogar zum Rektumprolaps führte. Trophische Störungen der Nägel und Haare finden sich regelmäßig. Die myxödematöse Beschaffenheit der Haut ist meist deutlich ausgesprochen; bei den älteren Fällen ist die Haut aber eher atrophisch, nur die polsterartige Schwellung der Supraklaviculargruben und die leichte Gedunsenheit des Gesichtes besonders der Augenlider bleiben bestehen. Meist ist die Haargrenze tief in die Stirne herabgedrückt, dazu gesellen sich Vorspringen der Jochbogen, Eingezogensein der Nasenwurzel, wulstige Lippen, Vorstehen der vergrößerten Zunge; dies alles verleiht dem Gesicht etwas Tierisches.

Bei der Inspektion des Mundes finden sich die Gaumenbögen meist hoch, rinnenförmig vertieft, die Tonsillen vergrößert, oft bestehen adenoide Wucherungen im Nasenrachenraum. Die bestehende Rhinitis hypertrophicans stört die Nasenatmung; die Kinder schnaufen und schnarchen; in manchen Fällen fließt ihnen beständig Sekret aus der Nase. Bei zweien von den mitgeteilten Fällen habe ich eine deutliche Vergrößerung der Leber gefunden. Auch in dem Falle von Argutinsky findet sich die Angabe, daß der Leberrand 2½ Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel war.

Es sei noch nachgetragen, daß in den voll entwickelten Fällen die Atmung oft außerordentlich verlangsamt ist. Bei einem 28jährigen Falle von Magnus-Levy, bei dem mit 14 Jahren eine totale Strumektomie vorgenommen worden war, fielen nur sechs Atemzüge auf die Minute.

Die schweißtreibende Wirkung des Pilokarpins war in den drei mitgeteilten Fällen eine sehr geringe, die Salivation blieb ganz aus; die mydriatische Wirkung des Homatropins hielt ungewöhnlich lange an.

Sehr ausgesprochen ist stets die Entwicklungsstörung am Genitale. Beim weiblichen Geschlecht sind die großen Schamlippen verkümmert und decken nicht die kleinen; Uterus und Ovarien sind hochgradig hypoplastisch. Entwicklung der Mammae fehlt. Beim männlichen Geschlecht ist der Penis sehr klein, die Hoden deszendieren nicht oder spät und sind ebenfalls wesentlich kleiner als bei normalen Individuen. Die Entwicklung der Scham- und Achselhaare bleibt aus. Mit dem Ausbleiben der sexuellen Reife fehlt bei Knaben auch die Mutation der Stimme.

Sehr stark leidet ferner die Entwicklung des hämatopoetischen Apparats. Der Hämoglobingehalt ist meist stark herabgesetzt, stärker als die Zahl der Erythrocyten. Auch bei den drei beschriebenen Fällen war dieses Verhalten deutlich ausgesprochen, obwohl alle drei schon längere Zeit mit Schilddrüsentabletten behandelt worden waren. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist meist erhöht. Die Differentialzählung derselben ergibt eine geradezu enorme

Verminderung der polymorphkörnigen neutrophilen und eine entsprechende Vermehrung der mononukleären Zellen, selbst wenn man berücksichtigt, daß bei Kindern die Zahl der neutrophilen Zellen auch sonst kleiner ist, als bei Erwachsenen. Das Leukocytenbild zeigt den Typus früherer Entwicklungsstadien (Meunacher). Unter den mononukleären Zellen finden sich eine größere Anzahl granulierter Zellen; auch Türksche Reizungsformen wurden beobachtet (Esser).

Die Zahl der eosinophilen Zellen ist meist stark vermehrt. Bei meinen drei Fällen fanden sich Werte von 33—12 %.

Der Blutbefund verhält sich also ähnlich wie bei erwachsenen Myxödematösen, nur ist die Abweichung von der Norm noch viel stärker ausgeprägt. Damit stimmt auch der pathologisch-anatomische Befund überein. Während die Thyreoidektomie bei erwachsenen Tieren nicht zu einer deutlichen Veränderung des Knochenmarks führt, wurde von Kraus bei jungen Tieren eine lymphoide Umwandlung des Knochenmarks nach der Thyreoidektomie beobachtet; ebenso fand Aschoff in seinem Falle von Thyreoaplasie das Knochenmark des Oberschenkels lymphoid metaplasiert.

Auch beim sporadischen Kretinismus findet sich ebenso wie beim Myxoedema adultorum die paradoxe Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf die Leukocytenformel. Während Schilddrüsenzufuhr bei normalen Individuen die Zahl der Mononukleären auf Kosten der neutrophilen Polynukleären vermehrt, finden wir in Zuständen der Hypothyreose unter Schilddrüsenzufuhr mit dem Ansteigen des Hämoglobins und der Erythrocyten die Zahl der neutrophilen Zellen sich vermehren, die der Mononukleären sich vermindern. Die abnormen Formen verschwinden aus dem Blut und die Leukocytenformel nähert sich der normalen Zusammensetzung. In einem Falle von juvenilem Myxödem (kompliziert mit Ausfallserscheinungen von seiten anderer Blutdrüsen) beobachtete ich, daß die Zahl der Neutrophilen während einer zweimonatlichen Schilddrüsenbehandlung von 54 % auf 84 % anstieg.

Esser sah bei einem myxödematösen Kinde die Zahl der neutrophilen unter Thyreoidinbehandlung von 19 % auf 41 % ansteigen; später traten Intoxikationserscheinungen auf und damit sank die Zahl der Neutrophilen wieder auf 19 % ab. Diesen Fall möchte ich so deuten, daß zuerst die Schilddrüsenmedikation die gewöhnliche günstige Wirkung auf das Blutbild der Hypothyreose ausübte, daß aber später mit dem Auftreten der Intoxikationserscheinungen das Blutbild den Charakter der Hyperthyreose annahm.

Im Falle N., Beobachtung XV (sporadischer Kretinismus), stieg die Zahl der Neutrophilen von 42,5% (9. XI.) auf 61,5% (18. I.) an; im Falle A., Beobachtung XVI, von 32,5% (15. X.) unter Behandlung mit größeren Dosen von Thyreoidin auf 67,2% (22. XII.) an.

Fassen wir alle diese Beobachtungen zusammen, so läßt sich sagen, daß bei Mangel resp. ungenügender Produktion von Schilddrüsensekret im kindlichen Organismus die Entwicklung des hämatopoetischen Apparates hochgradig gehemmt wird. Damit stimmt überein, daß Diederle die Störung des Knochenwachstums nicht nur in die epiphysären Knorpel-, sondern auch ins Knochenmark selbst verlegt. Besonders leidet die Ausbildung neutrophilgranulierter Elemente Schaden. Es besteht ein leichter Grad von Status lymphaticus, der vielleicht mit einer mangelhaften Ausbildung des chromaffinen Gewebes in Zusammenhang steht.

Über den Stoffwechsel beim sporadischen Kretinismus liegen ausgezeichnete Untersuchungen von Magnus-Levy vor. Ich reproduziere aus der Tabelle dieses Autors folgende Zahlen:

	Alter Jahre	Länge cm	Gewicht kg	ccm O_2	ccm CO_2	ccm O_2 pro kg	Verhältnis der O_2-Ausscheidung zu der Gesunder
Fall I	29	98	21,1	77,5	54,5	3,67	48 %
Fall II	14	84	15,8	72,6	59,4	4,62	60 %
Fall III	46	132	42,5	122,4	104,9	2,88	53 %
Fall V (leicht)	14	131,5	29,5	154,1	137,0	5,22	96 %

Der Grundumsatz ist also in den voll entwickelten Formen hochgradig herabgesetzt.

Damit stimmt auch der Versuch v. Bergmanns überein. v. Bergmann untersuchte den Stoffwechsel eines einjährigen myxödematösen Kindes im Voit-Pettenkoferschen Apparat. Das Kind setzte sich mit einer Kalorienmenge ins Gleichgewicht, die weit unter dem Bedarf eines gleichschweren Kindes lag. Bezüglich des Eiweißstoffwechsels kann ich auf die Ausführungen im Kapitel des Myxoedema adultorum verweisen. Über den Salzstoffwechsel beim infantilen Myxödem liegen Untersuchungen von Haugardy und Langstein vor. Diese Autoren fanden, daß die Kalkassimilation in ihrem Falle nur ungefähr den dritten Teil derjenigen eines gleichalterigen Kindes betrug. Darin kommt die Intensität der Hemmung des Knochenwachstums in schöner Weise zum Ausdruck.

Bezüglich des Kohlehydratstoffwechsels möchte ich erwähnen, daß bei den von uns untersuchten drei Fällen von sporadischem Kretinismus die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate mehrere Wochen nach Aussetzen der Schilddrüsentherapie ziemlich hoch lag. Auch Adrenalininjektion führte nicht zur Glykosurie, hingegen wurden durch Injektion von Adrenalin bei gleichzeitiger Zuckerzufuhr stets auffallend hohe Zuckerprozente im Harn erzielt. Vielleicht kann man die Ursache dieser auffallenden in allen drei untersuchten Fällen beobachtende Tatsache darin sehen, daß beim sporadischen Kretinismus durch die in frühester Jugend einsetzende Entwicklungsstörung auch die Entwicklung anderer Blutdrüsen Schaden leidet, so daß bei gleichzeitiger Überlastung des alimentären und des nervösen Faktors doch eine beträchtliche Insuffizienz eintritt.

Das Daniederliegen des Stoffwechsels äußert sich ebenso wie beim Myxoedema adultorum auch hier in einer Hypothermie. Meist liegen die Werte um 36°. Auch in meinen Fällen war die Temperatur auf ein tieferes Niveau eingestellt.

Diederle fand in seinem Fall in der letzten Woche ante exitum 33,4°. Auch bei Entwicklung infektiöser Prozesse kann die Temperatursteigerung ausbleiben. Es ist dies aber gewöhnlich nicht der Fall. In dem schon mehrfach erwähnten Falle von Bourneville stieg die Temperatur während eines Erysipels bis auf 40° Celsius an.

Die Angaben über das Verhalten der Hypophyse beim sporadischen Kretinismus stimmen nicht überein. Bei jungen Kaninchen soll Exstirpation der Schilddrüse zu Vergrößerung der Hypophyse führen (Rogowitsch, Gley u. a.). Doch sind dabei mikroskopische Veränderungen anscheinend degenerativer Natur mehrfach beschrieben worden. Auch bei manchen Fällen von sporadischem Kretinismus soll die Hypophyse resp. die Sella turcica vergrößert gewesen sein. In meinen Fällen ergab die röntgenologische Untersuchung des Schädels sicher keine Vergrößerung der Sella. Schilder fand in seinen drei Fällen von Thyreoaplasie ebenfalls keine Vergrößerung der Hypophyse, bei

der mikroskopischen Untersuchung fanden sich aber eigenartige Zellen, die den sogenannten Schwangerschaftszellen der Hypophyse am nächsten standen.

Die Thymusdrüse scheint beim sporadischen Kretinismus öfter hypoplastisch zu sein; Pineles fand Thyreoaplasie und Thymusaplasie kombiniert. Bernheim-Karrer und Rucacz-Gruchet fanden nur geringe Thymusreste vor. Andere Beobachter fanden aber die Thymusdrüse normal entwickelt.

Die geschilderte hochgradige Hemmung in der Entwicklung des Knochen- und Blutapparates und des Blutdrüsensystems läßt schon erwarten, daß auch die Ausbildung des Zentralnervensystems eine sehr mangelhafte ist. Sie äußert sich bei den hochgradigen Fällen nicht nur in dem Aus- resp. Zurückbleiben der geistigen und psychischen Entwicklung, sondern selbst in der Unfähigkeit, Bewegungen, die eine feinere Koordination verlangen, auszuführen. Die Kinder lernen, wie Kassowitz hervorhebt, erst spät den Kopf balancieren, sitzen und gehen.

Solche Fälle, wie z. B. der beschriebene Fall N. (Beobachtung XV), haben kaum mehr etwas Menschliches an sich. Sie stammeln nur einige unartikulierte Laute, fast jede seelische Regung fehlt. Sie lassen Harn und Kot unter sich. N. verzehrte immer seinen Kot, sobald er desselben habhaft werden konnte. In leichteren Fällen ist die geistige Entwicklungsstörung entsprechend geringer. Der Geruchsinn ist gewöhnlich gut ausgebildet.

Die Angaben über Gehörstörungen beim sporadischen Kretinismus sind sehr verschiedenartig. Die Annahmen über die Ursache derselben gehen weit auseinander. Sicher ist, daß Ausfall resp. Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion zu Gehörstörungen führen kann. Ich verweise auf die später angeführten Erfolge der Schilddrüsenbehandlung, die in solchen Fällen oft in eklatanter Weise erzielt werden. Ebenso sicher ist aber, daß sich das Gehörorgan auch bei vollständigem Ausfall der Schilddrüse von Geburt an normal entwickeln kann. Siebenmann hat das Gehörorgan des von Diederle beschriebenen Falles von kongenitaler Thyreoaplasie untersucht und vollständig normale Verhältnisse in anatomischer Beziehung gefunden. Auch in funktioneller Beziehung müssen durchaus nicht Störungen vorhanden sein. Denn in dem Fall von Thyreoaplasie von Maresch war keine Taubheit vorhanden. Es ist daher nur strittig, wie die in manchen Fällen auftretenden Störungen zu erklären sind. v. Wagner hat zuerst sich dahin ausgesprochen, daß myxödematöse Schwellungen der Schleimhaut, der Paukenhöhle, der Tuba eustachii etc. die Ursache der Schwerhörigkeit abgeben können. Hingegen gibt Denker an, daß thyreoidektomierte Tiere die nach der Operation vollständig taub geworden waren, bei der histologischen Untersuchung keine myxödematösen Veränderungen der Schleimhaut und des Gehörorgan, noch irgendwelche degenerative Veränderungen in den nervösen Gehörgängen oder in den bulbären Zentren gezeigt haben. Die Annahme einer dysthyren Schwerhörigkeit (Bloch) wird daher abgelehnt. Es wäre vielmehr daran zu denken, daß, wie viele Otologen annehmen, die zentrale Perzeption der Schallreize Schaden leidet. Es handelt sich dann um eine Form von Rindentaubheit oder um jene Form von Taubheit, die Heller als psychische Taubheit beschreibt, wobei die Wortperzeption selbst gar nicht zustande kommt oder, wie Gutzmann hervorhebt, schwere Aufmerksamkeitsdefekte und eine hochgradige Gedächtnisschwäche für die Sprache deren Auffassung ganz unmöglich machen. Nicht ganz leicht ist die Differentialdiagnose gegenüber der sensorischen Aphasie. Nur charakteristische Zeichen von Schwachsinn machen die Unterscheidung möglich. Einer meiner Fälle (Fall N.) schien taubstumm zu sein. Dies war auffällig, da sonst bei sporadischen Kretins völlige Taubstummheit nicht vorzukommen scheint. Der Ohrkitzelreflex war vorhanden. Von spezialistischer Seite (Dr. Fröschels) wurde

Hörstummheit angenommen. Die Auffassung der Hörstummheit ist aber bei den Otologen nicht einheitlich. Gutzmann, Nadolcczny, H. Stern u. a. sprechen nur dann von Hörstummheit, wenn es sich um Individuen (meist Kinder vom 3. bis 7. Lebensjahr) handelt, bei denen trotz intakter Intelligenz und intakten Gehörs Stummheit besteht. Diese Fälle von reiner Hörstummheit sind nicht häufig. In dem Falle N. trat nach mehrmonatlicher Behandlung mit großen Dosen von Thyreoidin (bis 7 Tabletten p. d.) ein zwar geringer, aber deutlicher Grad von Hörvermögen auf (Lidreflex). Ungeklärt bleibt jedenfalls der Umstand, daß auch bei völligem Ausfall der Schilddrüse von Geburt an sich nicht immer Taubheit entwickelt; denn wie schon erwähnt, gibt es Fälle von Thyreoaplasie, die hörten. Auch möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß ich bei den zahlreichen Hunden, die ich selbst thyreoidektomiert habe und bei denen später die genaue Untersuchung sicher das Fehlen irgendwelcher akzessorischer Schilddrüsen erwies, auch bei einer bis zwei Jahre währenden Beobachtung nie deutliche Hörstörungen beobachten konnte. Die Frage bedarf wohl noch eines sorgfältigen Studiums.

Da wo das Hörvermögen hochgradig gestört ist oder fehlt, ist natürlich auch die Sprachentwicklung gering; in dem erwähnten Falle N. war sie auf einzelne ganz unartikulierte Laute beschränkt.

Über die Ätiologie der Thyreoaplasie und Thyreohypoplasie wissen wir nichts. Pineles gibt an, daß in der Aszendenz bisweilen Mißbildungen, Tuberkulose oder Alkoholismus vorkommen, damit ist aber nicht viel gewonnen; Für das infantile Myxödem kommen alle jenen Schädlichkeiten in Betracht, die beim Myxoedema adultorum angeführt wurden. Bemerkenswert ist die Angabe von Spolverini, daß Säuglinge, die von Ammen mit Kröpfen gestillt wurden, Myxödem bekamen. Die Beobachtungen Spolverinis scheinen mir allerdings nicht alle einwandsfrei. Es wird gut sein, hier einen abwartenden Standpunkt einzunehmen, bis mehr Beobachtungen vorliegen. Das Schilddrüsensekret scheint nicht in die Milch überzugehen, da nach mehrfachen Beobachtungen (Lange u. a.) bei Säuglingen, die von gesunden Ammen gestillt werden, sich doch Myxödem entwickeln kann.

Differentialdiagnose. Bei der Diagnose des infantilen Myxödems sind alle jene Punkte zu berücksichtigen, die bei der Diagnose des Myxoedema adultorum erwähnt wurden. Dazu kommen beim infantilen Myxödem die Merkmale des Zurückbleibens in der körperlichen und geistigen Entwicklung. — Unter diesen ist die Ossifikationshemmung besonders wichtig. Siegert hat sie mit Recht hervorgehoben. Man darf aber nicht vergessen, daß bei sehr vielen Vegetationsstörungen, die mit der Schilddrüse nichts zu tun haben, eine Hemmung der Ossifikation stattfindet. Soweit sie nur den Epiphysenschluß betrifft, wie dies z. B. beim Eunuchoidismus der Fall ist, bietet sie differentialdiagnostisch keine Schwierigkeit, da beim infantilen Myxödem die Hemmung im Wachstum und die im Auftreten der Knochenkerne sehr ausgeprägt ist. Hingegen kommt beim echten Infantilismus und beim hypophysären Zwergwuchs eine ganz ähnliche, wenn auch meist nicht so schwere Ossifikationshemmung wie beim infantilen Myxödem vor. — Das Wachstum beim Infantilismus läßt sich zwar bisweilen durch Thyreoidinmedikation etwas beschleunigen, aber nicht in der eklatanten Weise beeinflussen wie beim sporadischen Kretinismus. Ähnlich dürfte sich wohl auch der hypophysäre Zwerg verhalten (vergl. Kapitel VI). Bei beiden Zuständen liegt überdies wohl die Toleranzgrenze für Thyreoidin wesentlich tiefer als wie beim sporadischen Kretinismus.

Die Unterscheidung der ätiologisch verschiedenen Formen des sporadischen Kretinismus in vivo wird oft sehr schwer, in manchen Fällen ganz unmöglich

sein. Leichte Fälle oder solche, bei denen die Entwicklungshemmung erst später einsetzt, sind dem infantilen Myxödem zuzurechnen. Bei den ganz früh einsetzenden schweren Formen liegt die Annahme einer Thyreoaplasie nahe, ist aber in vivo nicht zu beweisen, da der negative palpatorische Befund belanglos ist.

Auf die Abgrenzung gegen den endemischen Kretinismus wird im dritten Kapitel eingegangen werden.

Therapie der A- resp. Hypothyreose.

Leichtere Grade der Schilddrüseninsuffizienz können spontan oder unter dem Gebrauch von Schilddrüsentabletten (wahrscheinlich durch die anregende Wirkung des in denselben enthaltenen Jods auf die Schilddrüse und durch die Hebung aller Stoffwechselvorgänge) ausheilen. Bei den schwereren Fällen und besonders bei völligem Mangel der Schilddrüse wäre die ideale Therapie die Implantation einer neuen Schilddrüse.

Schon A. Schiff hat versucht bei Tieren, denen die Schilddrüse exstirpiert worden war, den Ausfall durch Implantation einer neuen zu decken. H. Bircher gelang zum erstenmal 1889 die Implantation einer Schilddrüse in einem Falle von schwerster Cachexia strumipriva[1]). Er implantierte eine menschliche eben frisch resezierte Struma in die Abdominalhöhle mit gutem Erfolg; es trat aber bald ein Rezidiv ein. Eine neuerliche Implantation erzielte abermals wesentliche Besserung, ja es erschienen sogar die Menses, die ein Jahr ausgesetzt hatten, aber auch dieser Erfolg war kein dauernder. Später berichteten Collins und Macpherson über Erfolge bei Myxödem, die eineinhalb bis zwei Jahre angedauert haben sollen. In diesen Fällen wurde immer mehrfach transplantiert. Noch günstigere Erfolge geben Gibson u. a. bei sporadischem Kretinismus an. Horsley schlug vor, Schilddrüsen von Affen oder Schafen unter die Brusthaut, Rehn unter die Haut des Halses zu transplantieren. Zu neuen Hoffnungen gab der Versuch von Payr Anlaß, welcher zuerst in Tierversuchen und dann bei einem 4jährigen Falle von sporadischen Kretinismus Schilddrüsengewebe in die Milz implantierte. In dem letzterwähnten Versuch stammte das Schilddrüsengewebe von der Mutter. Es trat eine wesentliche Besserung ein, welche sowohl die myxödematösen Hautsymptome wie auch die Intelligenz und das Knochenwachstum (12 cm in 5 Monaten) betraf. Aber auch in diesem Falle war der Erfolg nicht dauernd. Kocher schlug vor, die Schilddrüse in das Knochenmark zu implantieren. Moszkowicz hat bei einem 6jährigen myxödematösen Kind Schilddrüsengewebe in die Tibia implantiert. Auch hier war der Erfolg ein guter aber nur vorübergehend (persönliche Mitteilung). Auch die Erfolge von Bramann dürften wohl nur vorübergehende gewesen sein.

Neue Hoffnungen wurden durch die bedeutungsvollen Untersuchungen Carrels über die Gefäßnaht erweckt. Stich und Makkas führten am Hund gelungene Autoplastiken aus; die Heteroplastiken mißlangen aber. Auch Enderlen und Borst kommen auf Grund ihrer interessanten Versuche zu dem Schluß, daß nur die Autotransplantation d. h. die Übertragung der Schilddrüse an eine andere Körperstelle desselben Individuums dauernden Erfolg verspreche. Schon die Homoiotransplantation d. h. die Übertragung der Schilddrüse eines Individuums auf ein anderes derselben Spezies z. B. von Hund auf Hund oder von Ziege auf Ziege blieb ergebnislos, selbst wenn sie an Geschwistertieren vorgenommen wurde. Die Gefäßnaht heilte zwar, die Gefäße

[1]) Die Versuche v. Eiselsbergs sind für die Tetanie von außerordentlichem Interesse und sollen dort besprochen werden.

blieben durchgängig, die Drüse aber verfiel der Resorption. Ein gleiches negatives Resultat zeigten auch die Versuche an drei Kretins. Arteria und Vena thyreoidea superior des oberen Pols von bei Strumaoperationen gewonnenen menschlichen Schilddrüsen wurden an die Axillargefäße der Kretins angeschlossen; auch hier kam es zur allmählichen Resorption der Drüsen. Enderlen und Borst kommen zu dem Schluß, daß schon die geringen biochemischen Unterschiede, die zwischen den Geweben verschiedener Individuen derselben Spezies bestehen, hinreichen, um eine dauernde Funktion des eingeheilten Organs zu verhindern.

Die souveräne Behandlungsmethode ist daher auch heute noch die Einverleibung von Schilddrüsensubstanz.

Murray regte zuerst die Behandlung des Myxödems mit Injektion von Glyzerinkarbolextrakten aus tierischen Schilddrüsen an und hat sie mit Erfolg durchgeführt. Auch Kocher, Leichtenstern, Ewald u. a. sahen gute Erfolge. Seitdem aber Fox, Mackenzie u. a. fanden, daß es gelingt, das wirksame Prinzip auch durch Einverleibung per os zur Wirkung zu bringen, hat diese Methode alle anderen geschlagen und ist heute die allein übliche. Anfangs sah man einzelne Fälle von schwerer akuter Intoxikation. In manchen derselben trat der Tod nach Einnahme nur sehr geringer Mengen von Schilddrüsensubstanz unter profusen Diarrhöen ein. Hier dürfte es sich wohl um faulige zersetzte Präparate gehandelt haben, da die Symptome von denen des Thyreoidismus abweichen und letztere nur nach sehr viel größeren Dosen auftreten.

Von den zahlreichen Schilddrüsenpräparaten, die heute in den Handel kommen, zeichnen sich die Tabletten von Burroughs Welcome u. Co. und die von Parke Davis u. Co. durch die Intensität und Gleichmäßigkeit der Wirkung aus. Sie bestehen aus getrockneten Schafschilddrüsen und kommen in Dosen von 0,1—0,3 g in den Handel.

Von anderen Präparaten erwähne ich das Thyreoidinum siccatum Merck, das Thyraden Kocher in Pillen oder Tabletten entsprechend 0,0007 g Jod und das Jodothyrin oder Thyrojodin (Bayer). 1 g enthält 3 mg wirksamer Substanz resp. 0,3 mg Jod, entsprechend dem Jodgehalt von 1 g frischer Hammelschilddrüse.

Nach den Untersuchungen von Fonio geht die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf die Stoffwechselvorgänge (Eiweißzersetzung, Diurese, Körpergewicht etc.) ihrem Jodgehalt parallel. Doch dürfte dies nicht für alle Wirkungen der Schilddrüsensubstanz Geltung haben. So traten z. B. in eigenen Versuchen mit Jodothyrin selbst bei sehr großen Dosen (bis 7 g täglich) die Wirkungen auf den Stoffwechsel viel stärker hervor als die auf den kardiovaskulären Apparat. Man bedarf daher auch viel größerer Dosen von Jodothyrin als von Tabloids, um Erscheinungen von Hyperthyreoidismus hervorzurufen. In seinen Substitutionsversuchen schreibt Magnus-Levy dem Jodothyrin die gleiche Wirksamkeit zu wie dem Thyreoidin. Es ist ganz unzweifelhaft, daß das Jodothyrin eine mächtige Wirkung auf den Grundumsatz der Patienten von Magnus-Levy ausübte; doch konnte ich mir aus den Protokollen von Magnus-Levy nicht klar werden, ob bei längerdauernder Darreichung auch der Einfluß auf das Knochenwachstum derselbe war. Es ist dies nicht wahrscheinlich, da Pick und Pineles angeben, daß bei jungen thyreopriven Tieren die Ausfallserscheinungen nicht völlig durch Jodothyrin, wohl aber durch die englischen Tabletten beseitigt werden könnten.

Thyreoantitoxin, Jodkali und Hypophysensubstanz erwiesen sich in den Versuchen von Magnus-Levy vollkommen wirkungslos.

Was die Dosierung anbelangt, so ist es zweckmäßig in jedem Falle mit

kleinen Dosen zu beginnen und allmählich anzusteigen. Bei Erwachsenen gibt man 1—2 englische Tabletten täglich und kann eventuell auf 3—5 steigen. Hat man einen befriedigenden Erfolg erzielt, so kann man auf zwei bis eine Tablette wieder heruntergehen. Bei Kindern wird gewöhnlich mit einer halben Tablette begonnen und auf 2—3 Tabletten angestiegen. Bei meinen Fällen von sporadischem Kretinismus bin ich vorübergehend bis 7 Tabletten gegangen, einmal sogar auf 9. Kassowitz empfiehlt das Thyreoidelixir (Allen Hanbury, London), von dem ein Kaffeelöffel ca. $^1/_6$ einer Schafschilddrüse entspricht. Kindern unter einem halben Jahr wird davon täglich $^1/_2$ Kaffeelöffel verabreicht und später auf 1 Kaffeelöffel angestiegen. Nur bei Kindern über 12 Jahren hat Kassowitz bis zu 2 Kaffeelöffel per Tag verordnet.

Der Erfolg der Schilddrüsenmedikation bei Myxoedema adultorum ist in den meisten Fällen ein unmittelbarer. Die myxödematösen Schwellungen können schon nach wenigen Tagen eine deutliche Abnahme erfahren. Damit geht meist, wie schon früher hervorgehoben wurde, ein Verlust an Körpereiweiß einher, der größtenteils auf der raschen Einschmelzung des myxödematösen Gewebes beruht. In den Fällen, bei denen sehr starke Schwellungen bestanden haben, wird die Haut zu weit und runzelig. Sehr rasch tritt meist auch die Wirkung auf die Schweißsekretion ein, indem die vorher trockene Haut feucht wird; damit hört auch die starke Schuppung auf. Die Wirkung auf die trophischen Störungen bedarf natürlich längerer Zeit, ist dann aber nicht weniger auffallend. Die kahlen Stellen des Kopfes bedecken sich mit neuen Haaren, auch die Behaarung in den Achselhöhlen und am Genitale wird dichter, die Haare fühlen sich wieder weich und geschmeidig an. Der Puls wird rascher, der Eiweißumsatz und der Grundumsatz heben sich zur Norm, der Appetit nimmt zu, die anfängliche Körpergewichtsabnahme macht einer allmählichen Steigerung des Gewichts Platz; die Diurese wird reichlicher, die erniedrigte Temperatur steigt oft zuerst etwas über die Norm und stellt sich dann auf normale Werte ein. Langsamer tritt gewöhnlich die Wirkung auf das Blut ein; es bedarf meist einer mehrwöchentlichen, oft mehrmonatlichen Medikation, damit die Zahl der roten Blutkörperchen und die Menge des Blutrots zur Norm zurückkehrt und damit auch die Differentialzählung der weißen Blutkörperchen normale Werte aufweist. Viel rascher ist meist die Wirkung auf den geistigen Zustand der Myxödematösen. Schon nach wenigen Tagen kann die Apathie sichtlich abnehmen, die Patienten werden beweglicher, sie nehmen wieder mehr Anteil an der Umgebung und das Gedächtnis bessert sich. Auch die den myxödematösen Zustand begleitenden Geistesstörungen zeigen oft eine ausgesprochene Besserung, ja heilen sogar völlig aus. In dem schon früher erwähnten Falle von Pilcz verschwanden die Wahnideen nach Einleitung der Schilddrüsentherapie, mit dem Aussetzen der Behandlung erfolgte ein Rezidiv des Myxödems und auch der Geistesstörung. Wiederaufnahme der Therapie brachte wiederum Heilung, die dann trotz Aussetzens der Behandlung definitiv blieb. Diese Patientin hatte einen Kropf. Pilcz nimmt an, daß in diesem Fall durch die anregende Wirkung der Schilddrüsenmedikation die Schilddrüse sich wieder erholte. Auch die das Myxödem bisweilen begleitende Schwerhörigkeit zeigt oft eine ausgesprochene Besserung. Schon die englische Myxödemkommission gab an, daß unter 109 Fällen von Myxödem nahezu die Hälfte Hörstörungen aufwiesen, die unter Schilddrüsenbehandlung ausheilten. Auch die Sprache wird lebhafter, ja im Anfang der Behandlung sogar oft, wie Magnus-Levy angibt, überstürzt. In manchen Fällen kommt es im Beginn der Medikation zu Stottern. Gutzmann erklärt dies dadurch, daß die Sprechlust rasch gesteigert wird, während die durch Hemmung der peripheren Sprachwerkzeuge (Schwellung der Schleimhaut des Mundes, der Nase, des Rachens und geringe

Beweglichkeit des Gaumensegels) bedingte Ungeschicklichkeit im Sprechen sich nicht so rasch bessert. Auch die Erscheinungen in der Genitalsphäre bessern sich oft überraschend. Die Dysmenorrhöe verschwindet, es kann die seit langer Zeit fehlende Menstruation sich wieder einstellen, bei Männern kann die Potenz wieder zurückkehren. Bestehende Albuminurien pflegen unter Schilddrüsenmedikation zu verschwinden.

Der Erfolg der Schilddrüsenmedikation ist in typischen Fällen als nahezu sicher zu bezeichnen. Schon Heinzheimer stellt 150 Fälle aus der Literatur zusammen, bei denen durch die Behandlung ein voller Erfolg erzielt wurde. Auch nach sehr langem Bestehen des Myxödems kann noch Heilung eintreten. In einem Falle von Dunlop hatte das Myxödem 12 Jahre lang bestanden.

In den Fällen von Formes frustes des Myxödems ist der Erfolg ein ebenso befriedigender. Besonders in den Fällen thyreogener Fettsucht bewirkt Schilddrüsenzufuhr, wie schon früher erwähnt, bei freigewählter Kost unter Hebung des Allgemeinbefindens rasche Körpergewichtsabnahme, während starke Beschränkung der Kalorienzufuhr nur Schwächezustände erzeugt.

Bisweilen ist allerdings der Erfolg der Schilddrüsenmedikation beim Myxödem kein so durchschlagender. Einerseits kann es vorkommen, daß sich bei langem Bestehen der Krankheit tiefergehende Störungen entwickelt haben, daß sich z. B. eine Anämie höheren Grades ausgebildet hat, welche dann der Schilddrüsenzufuhr längere Zeit Widerstand leisten. In anderen Fällen treten auf Schilddrüsenzufuhr rasch Erscheinungen des Thyreoidismus auf, die zur Beschränkung eventuell zum Aussetzen des Mittels nötigen. In solchen Fällen kann es vorkommen, daß die Erscheinungen des Myxödems nur wenig beeinflußt werden, während sich rasch Tachykardie, Schlaflosigkeit, Exzitationen usw. einstellen. Ein solcher Fall wurde zuerst von Béclère berichtet. Das Myxödem verschwand hier allmählich. Es stellten sich aber sehr rasche Körpergewichtsabnahme, Tachykardie, Schlaflosigkeit, Exzitationen, Polyurie, Albuminurie, unvollständige Paraplegie, Hitzegefühl, Schweiße, Tachypnoe, vorübergehend Tremor und ein leichter Grad von Exophthalmus ein.

Mabille glaubt, daß die gleichzeitige Darreichung kleiner Arsendosen das Auftreten hyperthyreoidaler Symptome verhindert. Auch Ewald stimmt dem bei. Magnus-Levy hat diesen Einfluß des Arsens vermißt. Hertoghe warnt vor der Darreichung von Alkohol oder Morphium während der Schilddrüsenmedikation. Er rät öftere Darreichung von Natrium bicarbonicum, oder, wenn Diarrhöen auftreten, von Bismut an.

Im allgemeinen kann man wohl annehmen, daß typische Fälle von Myxödem eine hohe Toleranz für Thyreoidin zeigen; wenn Erscheinungen von Thyreoidismus auftreten, so kann die Ursache hierfür in einer gleichzeitigen Degeneration des Herzmuskels liegen, der auf die Schilddrüsenmedikation rascher reagiert, oder es handelt sich wahrscheinlich nicht um typisches Myxödem, sondern um Kombination von Myxödemsymptomen mit Ausfallserscheinungen von seiten anderer Blutdrüsen (s. die multiple Blutdrüsensklerose).

Die Wirkung der Schilddrüsenmedikation beim sporadischen Kretinismus weicht in vielen Punkten von der eben geschilderten ab. Einerseits kommen hier noch eine Anzahl anderer Wirkungen hinzu, welche sich auf die bestehende Entwicklungsstörung (Größenwachstum, Dentition, Genitalsphäre etc.) beziehen, andererseits ist verständlich, daß bei langem Bestand der Entwicklungshemmung sich degenerative Veränderungen etabliert haben, die nicht mehr völlig reparabel sind. Sehr bedeutende Erfolge sind daher nur bei leichteren Formen oder bei sehr früh einsetzender Behandlung zu erzielen. Sehr bedeutend pflegt der Einfluß auf das Wachstum zu sein. Schon Buschan stellt 1896 32 Fälle aus der Literatur zusammen, welche unter Schild-

drüsentherapie ein rasches Wachstum zeigten. In neuerer Zeit haben sich die Angaben über diesen Gegenstand bedeutend vermehrt.

Mit dem gesteigerten Längenwachstum lassen sich röntgenologisch rasches Auftreten und Wachstum der Knochenkerne resp. rasche Verknöcherung der Epiphysenfugen und rascher Fontanellenschluß konstatieren.

Hertoghe gibt an, daß bei myxödematösen Kindern unter Umständen die Schilddrüsenmedikation zu so rasch gesteigertem Längenwachstum führt, daß es zur Ausbildung von Skoliosen oder Kyphoskoliosen kommt. Bei den voll ausgebildeten Formen des sporadischen Kretinismus, bei denen auch im 3. und 4. Dezennium die Epiphysenfugen noch vollkommen offen sind, kann mit dem Einsetzen der Schilddrüsenmedikation noch beträchtliches Längenwachstum und endlich Schluß der Epiphysenfugen und der Fontanellen eintreten.

Ebenso wie die Ossifikation zeigt auch die bisher retardierte Dentition eine plötzliche Beschleunigung. Ich zitiere aus dem Aufsatz von Kassowitz folgende Beispiele: Ein 22 Monate altes Kind hatte keinen einzigen Zahn, nach 6 monatlicher Behandlung waren 16 Zähne durchgebrochen. Ein gleich fördernder Einfluß wird auf die Bildung der bleibenden Zähne ausgeübt: Ein 10jähriges Mädchen hatte nur Reste des Milchgebisses, nach einjähriger Behandlung hatte es 6, nach zweijähriger Behandlung 18 bleibende Zähne. Sehr schöne Beispiele für die Anregung des Wachstums durch die Schilddrüsenmedikation finden sich auch im Lehrbuch der Neurologie von Oppenheim und bei Siegert.

Die beim infantilen Myxödem fast konstant vorkommenden, oft beträchtlich großen Nabelhernien verschwinden unter dem Einfluß der Medikation nicht selten schon nach wenigen Wochen oder nach Monaten.

Ebenso bedeutend ist endlich der Einfluß auf die Entwicklung der Genitalien resp. der sekundären Geschlechtscharaktere. Magnus-Levy berichtet von einem 45jährigen Kretin, bei dem mit dem Beginn der Medikation die Schamhaare zu sprossen begannen und das Genitale sich vergrößerte. In einem Falle von Cachexia strumipriva, dem mit 14 Jahren die Struma total entfernt worden war, wurde im 28. Jahr mit der Behandlung begonnen. Nach zwei Jahren war schon eine gewisse geschlechtliche Entwicklung bemerkbar, nach sieben Jahren waren alle Geschlechtscharaktere vorhanden und volle sexuelle Reife erzielt. Bei den voll entwickelten Formen des sporadischen Kretinismus ist allerdings nicht zu erwarten, daß eine später einsetzende Behandlung noch imstande ist, Zeugungsfähigkeit zu erzielen.

Auch die geistige Entwicklung nimmt an diesem allgemeinen Aufschwung teil.

In den schweren Fällen von kindlichem Myxödem ist dauernde Zufuhr von Schilddrüsensubstanz nötig, beim Aussetzen der Therapie treten sofort Rezidive ein, selbst dann wenn sich bei Zufuhr größerer Dosen vorübergehend Symptome des Hyperthyreoidismus eingestellt hatten (Knöpfelmacher). Bei leichteren Graden ist der Erfolg meist ein dauernder; in solchen Fällen ist anzunehmen, daß die Schilddrüse ihre Entwicklung unter dem anregenden Einfluß der Therapie nachgeholt hat oder weniger veränderte Partien sich erholt haben.

Die Schilddrüsentherapie ist in einer großen Anzahl von Krankheitszuständen, die mit dem Mxyödem direkt nichts zu tun haben, versucht und oft sehr angepriesen worden. Auf ihre Anwendung bei der Fettsucht werde ich in dem Kapitel über die verschiedenen Formen der Fettsucht am Schlusse dieses Buches zu sprechen kommen. Auch bezüglich ihrer Anwendung bei Erkrankungen der Hypophyse, der Keimdrüsen, des Infantilis-

mus und der multiplen Blutdrüsensklerose verweise ich auf die betreffenden Kapitel. Sehr viel diskutiert wurde die Verwendung des Thyreoidins bei der Behandlung der **Sklerodermie.** Nachdem zuerst Singer über einen günstigen Erfolg berichtet hatte, sind eine Reihe guter Resultate mitgeteilt worden. In anderen Fällen kam es aber bald zu Erscheinungen des Thyreoidismus bei nur geringer Besserung der sklerodermischen Symptome, in anderen Fällen endlich versagte die Therapie ganz. Die Literatur über diesen Gegenstand findet sich ausführlich bei Cassirer. v. Notthafft ist der Ansicht, daß günstige Erfolge, da wo sie erzielt wurden, nur auf die Anregung des allgemeinen Stoffwechsels zu beziehen seien (vgl. auch die Ausführungen über die Blutdrüsentheorie der Sklerodermie im ersten Kapitel). Über die therapeutischen Erfolge beim endemischen Kretinismus s. nächstes Kapitel.

III. Kapitel.

Die kretinische Degeneration.

Die ungeheure soziale Bedeutung der kretinischen Degeneration in den von ihr verseuchten Ländern wird durch folgende Zahlen veranschaulicht, welche ich größtenteils den Arbeiten von Ewald und E. Bircher entnehme. In der Schweiz müssen 7,2% der Stellungspflichtigen wegen Kropf zurückgestellt und 2% später wieder entlassen werden. In Cisleithanien kommen auf 100 000 Bewohner 71 Kretins, in manchen stark verseuchten Orten z. B. in Murrau in der Steiermark aber mehr als 1000. In Frankreich kamen 1873 auf die Einwohnerzahl ca. 1% Kropfige und 0,3% Kretins und Idioten; in Piemont 1883 ca. 0,15% Kretins, in der Lombardei 0,2% usw. Die Ätiologie dieser Seuche ist noch nicht geklärt. Das Studium der geographischen Verbreitung ergibt, daß Kropf, Kropfherz, endemischer Kretinismus und endemische Taubstummheit zusammengehören. Der typische Morbus Basedowi ist in Kropfgegenden verhältnismäßig selten. Erscheinungen von Hyperthyreose finden sich dort häufig mit denen des Kropfherzens kombiniert. Das Parallelgehen in der Ausbreitung der endemischen Taubstummheit mit der des endemischen Kretinismus haben für die Schweiz die Untersuchungen Birchers, für Österreich die Statistiken v. Wagners in überzeugender Weise dargetan. Für Unterfranken liegen Beobachtungen von Lobenhoffer vor. Die Zusammengehörigkeit von Kropf und endemischem Kretinismus wird nicht nur durch die Tatsache, daß die Kretins fast immer Kropfträger sind, sondern auch durch das fast ausnahmslose Vorkommen von Kropf in der Aszendenz der Kretins veranschaulicht. Diese und ähnliche Feststellungen weisen auf ein gemeinsames ätiologisches Moment der verschiedenen Formen der kretinischen Degeneration hin. Darin stimmen alle Beobachter überein. Hingegen ist derzeit noch keine Übereinstimmung in der Frage erzielt, ob die mannigfaltigen Erscheinungen der kretinischen Degeneration nur auf dem Umwege über die strumöse Degeneration der Schilddrüse hervorgerufen werden oder ob ein Teil derselben durch die strumöse Noxe direkt erzeugt wird und so der Struma koordiniert ist.

Die kretinische Degeneration findet sich in Europa vor allem in den Zentralalpen; größere Kropfterritorien bestehen daneben noch in den Karpathen, den deutschen Mittelgebirgen und den Pyrenäen. Auch in den anderen Erdteilen liegen die Kropfterritorien in Gebirgsgegenden. Die Kropfterritorien wechseln; Gegenden, die früher verseucht waren, werden kropffrei und umgekehrt. Manchmal kommt es zu einem epidemieartigen Aufflackern. Geht die Verseuchung in einer Gegend zurück, so verschwinden meist zuerst die schwereren Formen der kretinischen Degeneration, während der Kropf allein noch einige Zeit bestehen bleibt (z. B. in Baden und Thüringen). Personen, die aus kropffreien Gegenden in eine Kropfgegend verziehen, oder deren Nachkommen werden oft von Kropf befallen. Ein instruktives Beispiel hierfür gibt E. Bircher: Eine Familie hatte in kropffreier Gegend gesunde Kinder. Als sie in eine stark

verseuchte Kropfgegend zog, blieben die Eltern selbst kropffrei, erzeugten aber einen Kretin. Ein anderes Beispiel führt Kocher an: Die Eltern waren gesund, und hatten, solange sie in kropffreier Gegend wohnten, 9 gesunde Kinder. Als sie in eine Kropfgegend zogen, erzeugten sie drei Kretins, von denen der erste am stärksten ausgeprägt war. Das 13. Kind war wieder normal, aber sehr klein. Einen ähnlichen instruktiven Fall teilt neuerdings Breitner mit. Bei der Versetzung von Regimentern in verseuchte Gegenden hat man mehreremals massenhafte Erkrankungen an Kropf beobachtet. Familien, die aus Kropfgegenden auswandern, können den Kropf rasch verlieren. Auch bei Tieren wurde nicht selten das Auftreten von Kropf beobachtet, wenn sie in verseuchte Gegenden gebracht wurden.

Die Kropfnoxe ist an das Trinkwasser gebunden. In den Kropfterritorien gibt es wieder besondere Kropfbrunnen; es existieren zahlreiche Beispiele in der Literatur, daß verseuchte Ortschaften, welche sich Trinkwasserleitungen aus kropffreien Gegenden anlegten, kropffrei wurden.

Das Vorkommen der Kropfnoxe im Wasser ist an eine bestimmte geologische Beschaffenheit des Bodens gebunden. Diese Ansicht ist besonders durch Bircher sen. auf Grund eingehender Studien und ausgezeichneter Beobachtungen verfochten worden. Nach Bircher findet sich die kretinische Degeneration nur auf den marinen Ablagerungen des paläozoischen Zeitalters, ferner der Dryas und der Tertiärzeit, während die Eruptivgesteine, die Sedimente des Jura und die Süßwasserablagerungen von Kropf verschont sind. Diese Anschauung wurde nicht allgemein geteilt, sie ist aber durch die Arbeiten von Johannesen und neuerdings durch Bircher jun. und Lobenhofer in wirksamer Weise gestützt worden. Die praktische Bedeutung der Forschungen von Bircher sen. erhellt am besten daraus, daß die Gemeinde Rupperswil kropffrei wurde, seitdem sie auf den Rat Birchers ihr Trinkwasser aus im Jura gelegenen Quellen herleitete. Ein ähnliches Beispiel bietet das Dorf Asp.

Durch Tränkung mit Kropfwasser können vorher gesunde Tiere kropfig gemacht werden. Die Kropfnoxe geht durch Berkefeltfilter; Erhitzen über 70° C zerstört sie (Bircher E.). Die Kropfnoxe ist also wahrscheinlich, wie Wilms zuerst angenommen hat, nicht ein Miasma, sondern ein aus organischen Substanzen herrührendes Toxin oder Toxalbumin.

Die Kropfnoxe dialysiert nicht. Es handelt sich also um ein Emulsionskolloid. Die erzeugten Strumen zeigten histologisch degenerative, bei Verwendung schwächerer Kropfwässer auch hyperplastische Veränderungen. Die Tiere bekamen Herzhypertrophie, manche blieben auch im Wachstum zurück.

1. Der Kropf.

Man versteht darunter eine meist mit Vergrößerung einhergehende, nichtentzündliche, krankhafte Veränderung der Schilddrüse, welche meist hyperplastische, immer aber auch degenerative Erscheinungen zeigt. An der Hyperplasie können sich sowohl Parenchym wie Gefäße beteiligen. Die degenerative Natur der Veränderung kommt schon darin zum Ausdruck, daß die Hyperplasie des Parenchyms meist ohne Funktionssteigerung einhergeht. Es muß daher das Parenchym entweder weniger funktionsfähig oder die Abfuhr des Sekretes durch sklerotische Prozesse gehindert sein. Meist findet sich daneben noch genügend funktionsfähiges Parenchym. Je nach der stärkeren oder geringeren Beteiligung der hyperplastischen oder degenerativen Prozesse unterscheidet man parenchymatöse, vaskuläre oder fibröse, ferner diffuse oder zirkumskripte Kröpfe, bei größerer Stauung des Sekretes kommt es zu Kolloid- oder Cystenkröpfen. In Kropfgegenden kommen auch hyperplastische kongenitale Strumen vor. Eine gewisse Beziehung scheint zwischen Kropf und Uterusmyomen zu bestehen.

Man hat wenigstens beobachtet, daß bei strumösen Frauen, die gleichzeitig an Myomen leiden, im Klimakterium mit der Rückbildung des Myoms sich auch die Struma verkleinert (Ullmann). Bezüglich der weiteren Unterscheidungen, der Differentialdiagnose und der chirurgischen Therapie verweise ich auf die bekannte Monographie v. Eiselsbergs. Unter den nicht chirurgischen Behandlungsmethoden erwähne ich nur die Jodtherapie. Sie ist um so wirksamer, je mehr hyperplastische und je weniger degenerative Veränderungen vorhanden sind. Daß in gewissen Gegenden die Jodtherapie oft zu Erscheinungen der Hyperthyreose führt, wurde schon im Kapitel Basedow ausführlich besprochen. Die von v. Bruns empfohlene Schilddrüsentherapie wird heute weniger geübt. Von der Röntgenbestrahlung gewöhnlicher Kröpfe ist nicht viel zu erwarten.

2. Das Kropfherz.

Die Koinzidenz von Kropf und Herzstörungen ist eine sehr häufige. Nach der Statistik von Schranz, welche sich auf die Untersuchung von 264 kropfigen Schulkindern, 117 kropfigen Erwachsenen und auf 720 Sektionsprotokolle des Innsbrucker pathologisch-anatomischen Institutes stützt, sind nach Abzug der Herzklappenfehler von den Kindern 23%, von den Erwachsenen 49% herzleidend. Von den obduzierten Fällen zeigten 188 degenerative Veränderungen des Herzmuskels teilweise mit Hypertrophie. Wenn auch diese Zahlen nur teilweise der Kritik standhalten können (Wölfler, Fr. Kraus, Minnich), so sind sie, selbst stark reduziert, immer noch geeignet, die häufige Koinzidenz von Kropf und Herzstörungen zu demonstrieren. Rose hat vor Schranz darauf hingewiesen, daß die durch große Kröpfe hervorgerufene Stauung im kleinen Kreislauf zu Erweiterung und Insuffizienz des rechten Herzens führen kann (sog. Rosesches Kropfherz). Tritt dabei die Behinderung der Respiration durch den Kropf mehr in den Vordergrund, so bezeichnet man die Herzstörung nach dem Vorgange von Kocher als pneumisches Kropfherz. Umgekehrt kann primäre Stauung im kleinen Kreislauf zu Vergrößerung der Schilddrüse mit stärkeren oder geringeren hyperthyreoidalen Erscheinungen führen (Revilliods Goître cardiaque).

Revilliod betonte bereits, daß dabei leichte Erscheinungen von Hyperthyreose auftreten können. Dies ist später durch die Feststellung Blums, daß Unterbindung der Schilddrüsenvenen zu einer Herausstrudelung des Schilddrüsensekretes und dadurch zu leichter Hyperthyreose führt verständlich geworden. Später kommt es in solchen Schilddrüsen zu zirrhotischen Veränderungen.]

Fr. Kraus hat zuerst betont, daß es zahlreiche Fälle von Herzstörungen bei Kropf gibt, bei welchen jede Stauung fehlt und daher das mechanische Moment als Ursache nicht in Betracht kommt. Bei den leichteren Formen derselben finden sich Tachykardie, oft Dikrotie des Pulses, leichte Verstärkung des Spitzenstoßes, Klopfen der Karotiden, bisweilen Arrythmie, Glanzauge oder sogar leichte Grade von Exophthalmus, Neigung zu Schweißen, Zittern und ev. leichte Erhöhung des Grundumsatzes, kurz Erscheinungen einer leichten Hyperthyreose. Bei den schwereren Formen sind außerdem Hypertrophie und Dilatation des Herzens und degenerative Erscheinungen des Herzmuskels vorhanden. Auch v. Mikulicz und Reinbach fanden in einem großen Prozentsatz der von ihnen beobachteten Kropfigen ähnliche Symptome.

Der Umstand, daß bei Kropfigen mit Herzstörungen sich so häufig Hypertrophie und frühzeitige Degeneration des Herzfleisches findet, weist darauf hin, daß wir es hier nicht mit gewöhnlichen Formen des Hyperthyreoidismus zu

tun haben. Fr. Kraus ist zuerst für eine größere nosologische Selbständigkeit dieser Form eingetreten, die neueren Forschungsergebnisse von Minnich und E. Bircher scheinen diese Auffassung vollauf zu bestätigen. Soweit Minnich in seiner bedeutenden Monographie die erwähnten Basedowischen Erscheinungen als Ausdruck einer verminderten Schilddrüsenfunktion deutet, vermag ich ihm allerdings nicht zu folgen. Ganz neue Gesichtspunkte eröffnet Minnich aber in der Schilderung von Herzstörungen bei relativ jungen strumösen Individuen beiderlei Geschlechts, welche meist mit dem Einsetzen neuer Schübe im Kropfwachstum auftreten, objektiv zu Vergrößerung des Herzens, ev. mit allmählicher Ausbildung eines Herzbuckels, häufig zu akzidentellen Geräuschen, subjektiv zu Schmerzen in der Herzgegend, Stechen, Druck, schmerzhaften pektoralen Druckpunkten und Herzklopfen führen. Solche Fälle können lange stationär bleiben, ev. ausheilen, oft gehen sie in dauernde Tachykardie über. Letzteres war unter 20 Fällen 11 mal der Fall. Es liegt hier also eine Form des Kropfherzens vor, bei welcher wenigstens im Beginne hyperthyreoidale Symptome kaum vorhanden sind.

Durch die Experimente E. Birchers wird die grundlegende Bedeutung dieser Beobachtungen gestützt. Bircher sah bei seinen durch Tränkung mit Kropfwasser künstlich strumös gemachten Tieren fast regelmäßig Vergrößerung des Herzens. Das Gewicht desselben war durchschnittlich um $^1/_3$ größer als das der Kontrolltiere. Mikroskopisch fanden sich meist degenerative Veränderungen des Herzmuskels. Bircher bezieht die Herzschädigung direkt auf die Kropfnoxe und erblickt darin in Übereinstimmung mit Minnich eine Krankheitsform sui generis.

Nach einer persönlichen Mitteilung von Prof. Scholz haben auch die endemischen Kretins meist schlechte Herzen, aber keine Hypertrophie; das kann mit der allmählichen und lange dauernden Einwirkung der Kropfnoxe, vielleicht auch mit den geringen Lebensäußerungen solcher Individuen zusammenhängen.

3. Der endemische Kretinismus.

Symptomatologie. Der Habitus der endemischen Kretins zeigt eine viel größere Mannigfaltigkeit als der beim sporadischen Kretinismus. Diederle stellt die Photographien von 7 jugendlichen Kretins aus Bern im Alter von 7—18 Jahren denen sporadischer Kretins im Alter von 14 Monaten bis 21 Jahren gegenüber und zeigt, daß letztere große Ähnlichkeit untereinander besitzen obwohl sie aus ganz verschiedenen Ländern stammen, während bei ersteren selbst Geschwister einander viel weniger ähneln. Diederle zitiert den Ausspruch Maffeis, welcher sagt, daß es kein Kretinenprototyp gebe. Auch der Schädel zeigt beim endemischen Kretin größere Verschiedenheiten; bei manchen ist er klein, abgeplattet, die Stirne niedrig, fliehend; bei anderen ist er abnorm groß. Die Nasenwurzel ist regelmäßig eingezogen, doch niemals in so hohem Grade wie bei der Chondrodystrophie, die Augen stehen meist weit von einander ab, der Hals ist kurz und dick, die Lippen sind gewulstet, der Gesichtsausdruck moros. Das Skelett zeigt häufig Abnormitäten, Ankylosen, Skoliosen usw. Scholz beschreibt Abplattung des Femurkopfes. Das Becken ist oft allseitig verengt, die Knochen sind mit Wülsten versehen. Auch der Grad des Zwergwuchses ist sehr verschieden. v. Wagner beobachtete Individuen unter 90 cm, doch gibt es Vollkretins über 150 cm Länge. Die Abbildungen 18—22 hat mir Herr Kollege E. Bircher in Aarau in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt; Abbildung 18 illustriert die Mannigfaltigkeit in Gesichtsausdruck und in der Schädelform der endemischen Kretins.

Die Lebensdauer der Kretins ist meist verkürzt, doch erreichen manche Kretins ein sehr hohes Alter. Kocher berichtet über 70- ja 100jährige Kretins.

Die Gestalt ist plump, der Gang unelastisch, die Muskeln sind schlecht entwickelt; vollentwickelte Formen können überhaupt nicht gehen, sondern nur kriechen. Dies beruht jedoch nicht so sehr auf der Muskelschwäche als auf dem Mangel jeder feineren Koordination. Die Haut des Gesichts ist oft sehr schlaff, zahlreiche quere Runzeln durchziehen die Stirne und verleihen dem Gesicht einen greisenhaften Ausdruck. Die Ausbildung des Myxödems ist sehr verschieden. Magnus-Levy und v. Wagner fanden in manchen



Abb. 18. Gruppe von endemischen Kretins aus Aarau.

Fällen typische supraklavikulare Pseudolipome und auch an anderen Stellen der Haut ganz ausgesprochene polsterartige Schwellung und myxödematöse Veränderung der Schleimhäute. Scholz fand die Haut nur atrophisch. In 60% der von E. Bircher untersuchten Fälle fehlte die myxödematöse Schwellung der Haut. Auch gibt es Fälle, die ausgiebig schwitzen. Die Haare sind meist kurz und borstig, die Nägel rissig, die Zähne fehlerhaft; die Behaarung in den Achselhöhlen und in der Genitalgegend kann fehlen oder nur sehr spärlich entwickelt sein. Nabelhernien bei Kindern sowie Obstipation und Auftreibung des Leibes ist ebenso gewöhnlich wie beim sporadischen Kretinismus. Oft finden sich Konjunktivitiden und als Folge derselben Ekzeme der Lidränder. Nach Hitschmann entstehen diese Konjunktivi-

tiden wahrscheinlich durch Störung in der Tränenableitung infolge der Sattelnase. Es besteht meist ein ziemlich hoher Grad von Anämie. Die Intelligenzstörung der Kretins kann von leichteren Graden des Schwachsinns alle Intensitätsstufen bis zum Fehlen jeder seelischen Äußerung beim sog. Pflanzenmenschen zeigen. In solchen Fällen fehlt dann auch jede Sprachentwicklung. Meist findet sich allerdings noch eine gewisse psychische Entwicklung. Die Perzeption ist nur verlangsamt, das Gedächtnis sehr gering, von



Abb. 19. Endemischer Kretinismus.



Abb. 20. Kretins mit myxödematösem Gesichtsausdruck.

Affekten findet sich eine gewisse Anhänglichkeit gegen die Personen, welche sie nähren, oder Haß gegen die, welche sie als ihre Feinde betrachten.

Die an Kretinengehirnen erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde sind sehr verschiedenartig. Oft sind sie nur geringfügig, meist aber finden sich mehrfache Veränderungen und von größerer Intensität. Scholz und Zingerle fanden bisweilen chronisch meningitische Veränderungen und leichte Grade von Hydrocephalus. Das Gehirn kann in toto oder in einzelnen Lappen verkleinert sein, oft ist es stark assymetrisch, bisweilen findet sich nur ein Stehenbleiben auf der kindlichen Entwicklungsstufe, es wurde aber auch in seltenen Fällen übermäßige Entwicklung des Gehirns angetroffen. Die Entwicklungsstörung kann ebenso die Hemisphären wie den Hirnstamm, das

Kleinhirn etc. betreffen. Die Oberflächenkonfiguration ist oft pathologisch, indem die Windungen verschmälert oder an Zahl vermindert sind. Bei abnorm kleinen Kretinengehirnen ist wohl anzunehmen, daß die Kleinheit des Gehirnes das Primäre und die des Schädels das Sekundäre ist, wie Bourneville dies von den Idiotenschädeln lehrte. Die Hirnsubstanz ist nach Scholz und Zingerle bei den Kretins oft auffallend derb, die weiße Substanz überwiegt oft an Masse gegenüber der grauen. Die Entwicklungsstörung kann die einzelnen Partien in sehr verschiedener Weise treffen. Die Entwicklungshemmung der Sinnesorgane ist zum Teil sicher auf die mangelhafte Ausbildung der zentralen Organe zurückzuführen.

Der Nervenstatus zeigt häufig Steigerung der Reflexe (nach Scholz in 52%), das Gesichtsfeld fand Ottolenghi hauptsächlich nach außen und



Abb. 21 und 22. Kretins mit myxödematösem Gesichtsausdruck.

oben eingeschränkt. Hitschmann fand in fast allen seinen Fällen den Augenhintergrund normal; nur in einigen Fällen waren nach unten gerichtete Sicheln vorhanden, deren Zusammenhang mit der kretinischen Degeneration ganz dunkel ist. Die Prüfung der Sensibilität, des Geschmacks- und Geruchsinnes stößt natürlich auf große Schwierigkeiten.

Die Hörstörungen sind bei der kretinischen Degeneration sehr verschiedengradig. In vielen Fällen ist das Hörvermögen vollkommen intakt. In anderen besteht ein leichter oder schwererer Grad von Schwerhörigkeit oder Hörstummheit. Erschreckend groß ist die Zahl der völlig Taubstummen.

Endemische Taubstummheit. In allen Ländern, in denen der Kretinismus endemisch ist, findet sich auch eine große Zahl von Taubstummen. Nach den älteren Angaben von St. Lager besitzt die Schweiz 5000 Kretins und nahezu 4000 Taubstumme. Von letzteren gehört allerdings ein Teil der sporadischen Taubstummheit an, d. h. beruht auf in frühester Jugend durchgemachter Meningitis, Otitis oder auf Bildungsanomalien des Gehirnes, die mit der Kropfnoxe nichts zu tun haben. Ein sehr großer Teil gehört aber zum endemischen Kretinismus (nach H. Bircher in der Schweiz 80%). Auch in Österreich und speziell in der Steiermark findet sich eine enorme Anzahl von Taubstummen.

Scholz fand unter den von ihm untersuehten Kretins 29% Taubstumme und 32% Sehwerhörige. Die Intensität der Hörstörung geht mit der der übrigen kretinisehen Symptome durehaus nieht parallel. Es gibt Vollkretins, die nur geringe Hör- und Sprachstörung zeigen. Bei andern kann die Taubstummheit das Hauptsymptom der kretinisehen Degeneration sein (larvierte Form v. Eiselsbergs).

Die Angaben über die funktionellen Störungen resp. die pathologischen Befunde bei den sehwerhörigen Kretinen und den endemisehen Taubstummen gehen weit auseinander. Hammersehlag, dem wir die ersten genaueren Untersuehungen verdanken, findet einerseits Veränderungen im peripheren Hörorgan andrerseits bloße Störung der Schallperzeption, ebenso Seholz, Fröseheis u. a. Ferner wurden beim endemisehen Kretinismus unvollkommene Verknöeherung des Steigbügels, Entwieklungshemmung der Epithelien im Ductus coehlearis (Habermann, Alexander), Verkürzung der Sehädelbasis und dadurch Störung in der Entwicklung des Gehörorgans (Danziger, Bircher), unvollkommene Verknöeherung des Gehörorgans mit hyperostotisehen Wueherungen an anderen Stellen (Moos und Steinbrügge), Anomalien des Hammers (Nager), myxödematöse Verdiekung der Mittelohrsehleimhaut etc. gefunden und als Ursaehe der Schwerhörigkeit gedeutet. E. Bircher hat neuerdings an einem Teil dieser Befunde resp. ihren Deutungen strenge Kritik geübt. Man kann heute wohl als ziemlieh sieher annehmen, daß der Degeneration in den kortikalen Zentren resp. den Entwicklungshemmungen der kortikalen Zentren große Bedeutung zukommt und daß die versehiedenartigen Veränderungen durch die Kropfnoxe direkt hervorgerufen und einer ev. bestehenden Sehilddrüseninsuffizienz koordiniert sind (Pineles).

Die Hemmung der Sprachentwieklung ist beim endemisehen Kretinismus außerordentlieh versehieden; da wo das Gehör völlig fehlt, fehlt natürlieh aueh die Spraehentwieklung. Wir sehen aber aueh Fälle, bei denen trotz ziemlieh hoehgradiger Hörstörung nur verhältnismäßig geringe Intelligenzdefekte vorhanden sind. Allerdings ist die Artikulation in solehen Fällen schlecht (Hammersehlag). In anderen Fällen ist trotz vorhandenen Gehörs Intelligenz und Spraehentwieklung minimal. Aueh hier ist Entwieklungshemmung kortikaler Zentren anzunehmen (Seholz und Zingerle). Da wo die Endemie geringere Intensität zeigt, können die Intelligenzstörungen ganz fehlen (H. Bircher).

Untersuehungen über den Stoffweehsel bei endemisehen Kretins liegen nur von Seholz vor. Seholz bezeiehnet den Stoffwechsel als sehr träge. Die Harnmenge war sehr gering, ebenso der Eiweißumsatz und der Salzumsatz. Die Ausseheidung von Stiekstoff, Harnsäure, Kreatinin und Natriumchlorid war sehr gering, die von Harnstoff, Xanthinbasen, Ammoniak und Schwefelsäuren in entspreehenden Verhältnissen. Es bestand ferner Tendenz zur Phosphor- und Stickstoffretention. Der Stoffwechsel zeigt also ein analoges Verhalten wie beim Myxödem[1]). Sehr interessant sind die Resultate der Sehilddrüsenfütterung. Die Diurese stieg an. Die Stiekstoffausscheidung wurde aber nicht wesentlich beeinflußt, während das Körpergewieht absank. Es muß also hauptsächlich stickstofffreie Substanz eingesehmolzen worden sein.

Da die untersuehten Kretins keine deutliehen myxödematösen Sehwellungen zeigten, so war natürlich die beim Myxödem zu beobaehtende anfängliche Steigerung der Eiweißeinsehmelzung nieht zu erwarten. Immerhin geht

[1]) „Nicht aber zur eigentlichen experimentellen Athyreose". Dieser Satz von Scholz ist mir unverständlich, da ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Stoffwechsel des Myxödems und dem der Cachexia thyreopriva meines Wissens nach nicht existiert.

aus den Versuchen hervor, daß der darniederliegende Eiweißumsatz beim endemischen Kretinismus nicht so leicht anzufachen ist wie beim Myxödem. Eine Analogie zum Morbus Basedowi möchte ich darin nicht sehen, wie Scholz dies tut, da das Ausbleiben einer weiteren Steigerung der N-Ausscheidung durch Schilddrüsensubstanz beim Morbus Basedowi wohl auch darin ihren Grund haben kann, daß das Plus an Schilddrüsensekret nicht mehr deutlich zur Wirkung kommt, wenn bei höheren Graden der Hyperthyreose die Energie der Eiweißzersetzung einmal eine große Intensität erreicht hat. Ferner beobachtete Scholz in seinen Versuchen, daß unter dem Einfluß der Schilddrüsenzufuhr der Kalk im Harn stark vermindert und in den Fäces vermehrt wurde, wie wir dies auch bei normalen Individuen unter Schilddrüsenzufuhr beobachteten[1]).

Meist findet sich bei den Kretins eine ziemlich ausgesprochene Hypoplasie der Genitalien. Bei Frauen sind die Labien und der Uterus meist klein, es können aber auch die äußeren Genitalien verhältnismäßig gut entwickelt sein; die Ovarien sind klein und zeigen oft kleincystische Degeneration, die Menses fehlen oder sind spärlich und unregelmäßig; die Mammae sind schlecht entwickelt und ohne Drüsengewebe. Bei Männern ist der Penis oft sehr klein, die Hoden sind mangelhaft deszendiert und zeigen bei der mikroskopischen Untersuchung nur spärliche Spermatozoide. Das Skrotum ist schlaff. Bei beiden Geschlechtern sind die sekundären Geschlechtscharaktere meist nur sehr mangelhaft ausgebildet, der Geschlechtstrieb fehlt meist ganz oder ist nur sehr schwach; in manchen leichteren Fällen wurde jedoch auch Zeugungsfähigkeit resp. Konzeption beobachtet, E. Bircher berichtet sogar von einer Kretine schwersten Grades, die konzipierte; doch sind die Früchte meist nicht lebensfähig, selbst wenn sie, wie in einem Falle von Eppinger sen., keine Zeichen von kretinischer Degeneration aufweisen. Ebenso wie die Verknöcherung kann auch das Genitale noch eine Spätentwicklung zeigen.

Sehr bemerkenswert ist, daß nach den Untersuchungen von Schönemann in Gegenden, wo der Kropf endemisch ist, sich sehr häufig strumöse Veränderungen des glandulären Anteiles der Hypophyse finden. Unter 112 Fällen war die Hypophyse nur 27 mal normal. Diese Personen hatten auch keinen Kropf. Unter den Fällen mit Struma fand sich nur ein einziges Mal eine Hypophyse, die mit einiger Wahrscheinlichkeit als normal zu bezeichnen war. „Bei Personen mit Struma der Schilddrüse fand sich fast immer Vergrößerung der Hypophyse, und zwar entweder Wucherung des bindegewebigen Strumas, ferner chromophile Strumen, Strumen mit besonderer Gefäßentwicklung des Stromas und hyaliner Entartung und Verquellung der Zellstränge und endlich solche mit starker Kolloidbildung.“ Auch v. Cyon fand bei den Berner Hunden sehr häufig strumöse Veränderungen der Hypophyse. Das Kropfgift wirkt also auch auf die Hypophyse deletär.

Die Störung im Knochenwachstum besteht ebenso wie beim sporadischen Kretinismus in Verzögerung des Epiphysenschlusses und in verspätetem Auftreten der Knochenkerne. Langhans hat zuerst am Skelett von fünf Kretins das Zurückbleiben in der Verknöcherung beschrieben und darauf hingewiesen, daß auch die Kretinoiden ein ähnliches wenn auch weniger ausgesprochenes Zurückbleiben zeigen. „Die knorpelig vorgebildeten Knochen wachsen sehr langsam in die Länge, die Epiphysen bleiben niedrig, die Ossifikationsgrenze schreitet sehr langsam vor, die Ossifikationskerne in den Epiphysen treten spät auf und die Epiphysenscheiben erhalten sich lange über den normalen Termin heraus. Reste derselben sind noch im 45. Jahr

[1]) Vergl. das Kapitel über den Hyperthyreoidismus.

nachweisbar". v. Wyß hat dann durch die röntgenologische Untersuchung zahlreicher Kretins und Kretinoider die Beobachtungen von Langhans bestätigt und damit endgültig die frühere Ansicht, daß bei Kretins vorzeitig Verknöcherung der Epiphysenfugen auftrete, widerlegt. Diese Verzögerung des Epiphysenschlusses macht, wie v. Wyß hervorhebt, die früheren Beobachtungen v. Wagners verständlich, daß bei endemischen Kretins noch im späteren Lebensalter das Längenwachstum fortschreiten kann. Soweit stimmt also die Störung in der Verknöcherung vollkommen mit der beim sporadischen Kretinismus überein, doch finden sich andererseits auch Unterschiede, die differentialdiagnostisch von Bedeutung sind. Schon v. Wyß wies darauf hin, daß die Verspätung in der Verknöcherung meist doch nur wenige Jahre ausmache, indem nach dem 25. Jahre die Epiphysenfugen nur selten offen gefunden würden.

Diederle betont besonders den weitgehenden Unterschied gegenüber der Thyreoaplasie, bei der die Epiphysenfugen, falls nicht eine Schilddrüsentherapie eingeleitet wird, stets offen bleiben. Im jugendlichen Alter ist aber auch beim endemischen Kretin das Zurückbleiben der Verknöcherung gegenüber der Norm nicht unbeträchtlich. Bei Diederle findet sich eine sehr instruktive Tabelle, in welcher er bei den Kretins von v. Wyß das nach dem Radiogramm der Hand geschätzte Alter mit dem wirklichen dieser Individuen vergleicht. Er findet bei den 11 im Alter von 7—18 Jahren befindlichen Kretins ein Zurückbleiben in der Verknöcherung um 3—7 Jahre. Breus und Kolisko heben ferner hervor, daß bei den sechs von ihnen untersuchten Kretinenskeletten niemals alle Epiphysenfugen bis ins höhere Alter offen geblieben waren, daher besteht auch nicht in allen Knochen derselbe Grad von Wachstumsstörung, es resultiert daraus ein unproportioniertes Skelett; die Gliedmaßen sind grazil, aber gegenüber dem Rumpf verkürzt, es besteht hierin ein Unterschied zwischen dem kretinischen Zwergwuchs und dem von A. Paltauf beschriebenen echten Zwerg, bei welchem alle Epiphysenfugen auf einer früheren kindlichen Entwicklungsstufe in gleicher Weise stehen bleiben. In jenen Fällen von endemischem Kretinismus, bei denen die Epiphysenfugen bereits verknöchert sind, kann natürlich die Schilddrüsenbehandlung das Längenwachstum nicht mehr fördern.

An einem großen Material (56 Fällen) hat neuerdings E. Bircher die Wachstumsstörung beim endemischen Kretinismus studiert und ist dabei zu den gleichen Resultaten wie Breus und Kolisko gekommen. Die Hemmung der Verknöcherung betrifft nur das Entwicklungsalter. Jenseits des 30. Lebensjahres werden die Epiphysen und Synchondrosen nur ausnahmsweise offen gefunden. Auch Bircher findet durchwegs, daß die Hemmung in den einzelnen Knochen ganz ungleichmäßig ist und zu einem unproportionierten Skelett führt. Nicht selten fand E. Bircher eine Coxa vara resp. einen Humerus varus.

Sehr mannigfaltiger Art sind die Befunde am Gebiß von Kretins. Kranz hat bei 30 Kretins der Anstalt Knittelfeld in Steiermark Kiefer- und Zahnbildung untersucht und fand zahlreiche Anomalien der Kiefer, verlangsamte Zahnung, beides Momente, die zu Stellungsanomalien der Zähne Veranlassung geben. Ferner fanden sich häufig Veränderung der Struktur, Schmelzdefekte, Hypoplasien und Erosionen und sehr häufig Karies. Daß die experimentelle Erzeugung dieser Anomalien durch Schilddrüsenexstirpation bei Tieren nicht gelang, findet man begreiflich, wenn man Athyreose oder Hypothyreose und endemischen Kretinismus nicht identifiziert.

Sehr häufig finden sich Angaben, daß die endemischen Kretins anämisch seien; damit stimmt überein, daß Langhans bei erwachsenen Kretins sehr

viel Fettmark und wenig funktionierendes Mark in den langen Röhrenknochen fand. Angaben über die Leukocytenformel beim endemischen Kretinismus habe ich nieht finden können. Doch gibt Mac Carisson an, in über 100 Blutuntersuchungen beim endemisehen Kropf regelmäßig Vermehrung der Lymphoeyten und daneben meist Hypereosinophilie gefunden zu haben.

Die Angaben über die Schilddrüse der endemisehen Kretins variieren stark. v. Wagner fand bei 200 Kretins bei der Inspektion des Halses nicht eine einzige normale Sehilddrüse. Sehr häufig wurde die Schilddrüse bei der Palpation völlig vermißt, doch darf auf diese Angabe nur wenig Wert gelegt werden. In den meisten Fällen findet sich kropfige Entartung mit Atrophie. De Coulon fand in der Schilddrüse von fünf Kretins, die im Alter von 26—30 Jahren verstorben waren, nur noch wenig normales Sehilddrüsenparenchym. Einer von diesen Fällen war geistig ziemlich gut entwickelt gewesen. Hanau untersuchte drei Schilddrüsen, die alle klein waren und einen starken Schwund des Parenchyms aufwiesen. Auch Bayon und Getzowa fanden hochgradige degenerative Prozesse, starke Verminderung des funktionierenden Parenchyms und massenhafte Entwicklung von hyalin entartetem Bindegewebe. Ähnliche Veränderungen fand Getzowa aber auch in der Sehilddrüse von Idioten und Mikroeephalen, die keinen Zwergwuchs zeigten. Bircher sen. fand andererseits in der Schilddrüse eines von ihm operierten Kretins reichlich normales Schilddrüsengewebe. Neuerdings berichtet E. Bircher über die Untersuchung von über 60 Kretinensehilddrüsen, die bei Sektionen oder Operationen gewonnen worden waren. In allen Drüsen fanden sich degenerative Prozesse aber von äußerst wechselnder Intensität und oft durchaus nieht mit der Intensität der Erkrankung parallel gehend. In allen Drüsen fanden sich ferner größere Partien von normalem Schilddrüsengewebe. Ähnliehe Verhältnisse fand E. Bircher auch bei einer Reihe von endemiseh Taubstummen. Übereinstimmend fanden sich also fast in allen Fällen sklerotische und atrophische Prozesse, doch auch immer noch funktionierendes Parenchym. Es gibt also auch keine Struma, deren histologisches Bild für Kretinismus charakteristisch wäre. Zu demselben Sehluß kommt v. Werdt auf Grund der Untersuehung von fünf Strumen, die histologisch ganz das Bild von Kretinenschilddrüsen boten, ohne daß klinisch irgendwelche Zeichen von Kretinismus vorlagen.

Die Epithelkörperchen boten bei Kretins bisher nie wesentliche Veränderungen dar (Scholz, Getzowa, E. Bircher).

Therapie. Bevor ich auf die Frage, welche Rolle die Schilddrüseninsuffizienz beim endemischen Kretinismus spielt, eingehe, möchte ich zuerst über den Erfolg der Sehilddrüsentherapie sprechen. In der Literatur liegen darüber sehr widersprechende Angaben vor. Sehr gute Erfolge hat v. Wagner gesehen. Die Erfolge bestanden in Verschwinden der myxödematösen Schwellungen, in rascher Entwicklung der zurückgebliebenen Genitalien, in Verkleinerung der vergrößerten Zunge, Schwinden eines ev. bestehenden Nabelbruches, in Ausfall der struppigen Haare und Entwieklung neuer Haare von normaler Beschaffenheit, in Besehleunigung der Dentition, vor allem aber in Verkleinerung der offen gebliebenen Fontanellen, in Beschleunigung der Verknöcherung und in Zunahme des Längenwaehstums. Am wenigsten befriedigend war die Beeinflussung der Psyche; zwar verringerte sich häufig die Apathie und die Bewegungsunlust, doch war die Zunahme der intelektuellen Fähigkeiten meist nur eine geringe.

v. Wagner legt besonderes Gewicht auf möglichst frühzeitigen Beginn der Behandlung. In einzelnen Fällen hat v. Wagner auch durch Darreichung kleiner Joddosen (dureh Anregung der Schilddrüsentätigkeit?) gute Resultate

erzielt. Noch bessere Erfolge sah Magnus-Levy bei 14 Individuen in drei benachbarten Dörfern des oberen Münstertales in den Vogesen. Diese Individuen stammten von 7 Familien. Der Kretinismus war in dieser Gegend erst kurze Zeit vorher aufgetreten; bei den Verwandten fanden sich häufig Kröpfe, auch die Eltern zeigten Symptome leichter kropfiger Degeneration. Bei den Individuen selbst war die Schilddrüse in vielen Fällen durch Palpation nicht nachweisbar, nur bei wenigen kropfig entartet. Die Mehrzahl zeigte ziemlich ausgesprochene myxödematöse Symptome. In den schwereren Fällen bestand Lordose und Hängebauch, bei allen Obstipation und mangelhafte Entwicklung der Genitalsphäre. Ein Fall war hochgradig taub. Bemerkenswert ist ferner ein Fall, der sich bis zum 10. Jahr ziemlich normal entwickelt hatte, dann erst im Anchluß an einen Keuchhusten Zeichen der kretinischen Degeneration aufwies und endlich im 16. Lebensjahr eine rasche Verschlimmerung mit deutlichen Zeichen des Myxödems zeigte; bei keinem der Fälle bestand völlige Verblödung. Bei allen diesen Fällen trat schon 4—6 Wochen nach der Schilddrüsendarreichung eine merkliche Besserung auf. Nach 1½ Jahren zeigte nur ein Fall eine Größenzunahme um 4 cm, alle übrigen um 11—17 cm. Die myxödematösen Erscheinungen verschwanden, die intellektuellen Fähigkeiten besserten sich wesentlich. Auch v. Eysselt sah bei 46 Kretins im Littauer Amtsbezirke in Mähren gute Erfolge. Bei zweien wurde besonders die Entwicklung der Geschlechtssphäre günstig beeinflußt. Auch Sofer sah günstige Beeinflussung des Wachstums, daneben aber oft starke Abmagerung. In zwei neueren Mitteilungen berichtet v. Wagner über zahlreiche Fälle, die mit sehr gutem Erfolg behandelt worden waren. Auch in diesen Mitteilungen weist v. Wagner darauf hin, daß der Erfolg um so günstiger war, je früher die Behandlung begonnen wurde. In einzelnen leichteren Fällen wurde sogar volle Heilung erzielt, welche auch nach Aussetzen der Therapie andauerte. Aber auch dann, wenn mit der Therapie erst im höheren Alter begonnen wird, können noch ganz gute Erfolge erzielt werden. Bei den höheren Graden des Kretinismus war der Erfolg meist allerdings nicht so befriedigend. Auch die Schwerhörigkeit kann wesentlich gebessert werden. Manche Formen der Schwerhörigkeit sind hingegen einer Besserung nur wenig zugänglich.

Nach v. Wagner ist der Kretinismus meist nicht angeboren, sondern in der großen Mehrzahl der Fälle stellen sich erst in den ersten Lebensjahren die Zeichen des Kretinismus ein. Für die Frühdiagnose sei vor allem das Ausbleiben des Gehen- und Sprechenlernens, dann die bleiche Gesichtsfarbe, die Hautschwellungen, die Apathie, die Verspätung des Fontanellenschlusses und der Dentition, die allmähliche Einziehung der Nasenwurzel und das Zurückbleiben im Wachstum zu berücksichtigen. Bei solchen Fällen von erworbenem Kretinismus ist ein viel besserer Erfolg der Schilddrüsentherapie zu erwarten.

Als ein besonders schönes Beispiel für die Steigerung des Längenwachstums möchte ich folgenden Fall v. Wagners anführen; Ein 15jähriger Knabe ist im Beginn der Behandlung 105 cm hoch; nach vierjähriger Behandlung ist er um 43 cm gewachsen, d. i. um 29 cm mehr als dem Durchschnitt im Wachstum dieser Lebensperiode entspricht. Auch die typische Sattelnase und die Apathie ist verschwunden, er artikuliert jetzt ziemlich gut, das Gehör ist gebessert etc. Hingegen verhalten sich Fälle, bei denen die kretinischen Symptome so frühzeitig auftreten, daß man einen angeborenen Kretinismus annehmen muß, meist ziemlich refraktär. Hier bleibt eine Beeinflussung der Sprach- und Intelligenzstörung meist völlig aus. Aber auch in solchen Fällen scheint ein Erfolg möglich zu sein, wenn die Therapie sehr kurze Zeit nach der Geburt einsetzt. Jene Fälle v. Wagners, welche nach anfänglicher normaler Ent-

wicklung erst im Anschluß an Infektionskrankheiten in der körperlichen und geistigen Entwicklung zurückblieben, könnten wohl teilweise auch dem sporadischen Kretinismus zuzurechnen sein.

Auf einem noch größeren Material basiert der Bericht v. Kutscheras über die auf Staatskosten durchgeführte Behandlung des endemischen Kretinismus in der Steiermark. Die Behandlung erstreckte sich auf 1011 kretinöse Individuen; davon sind allerdings eine größere Anzahl wegen ungenügenden Interesses der Eltern nur kurze Zeit behandelt worden und konnten bei der Beurteilung der Resultate nicht mitberücksichtigt werden. Auch befanden sich zahlreiche Individuen darunter, welche nicht dem Kretinismus zugehörten und bei der späteren Auswahl ausgeschieden wurden. Nur in 2,4% aller Behandelten wurden die Tabletten nicht vertragen. Schwere Idioten und Fälle von reiner Taubstummheit wurden zurückgewiesen. Das größte Interesse verdienen jene Fälle, deren Größenwachstum durch längere Zeit verfolgt werden konnte. Ihre Zahl beträgt 440, davon zeigten nur 10,2% ein geringeres Wachstum, als der betreffenden Wachstumsperiode entsprach. 4,1% zeigten ein dieser Periode entsprechendes Wachstum, 85,7% aber ein Wachstum, welches das normale des betreffenden Lebensalters übertraf. Besonders in den ersten Lebensjahren war das Längenwachstum sehr bedeutend, dann aber auch bei den im Beginne des dritten Dezenniums stehenden Individuen, bei welchen unter normalen Verhältnissen das Wachstum schon abgeschlossen wäre. Was den Gesamterfolg, der sich auch auf andere kretinöse Symptome erstreckt, anbelangt, so konnte unter 677 revidierten Fällen bei 42,8% eine erhebliche Besserung, bei 48,6% eine deutliche Besserung, bei 8,6% keine Besserung nachgewiesen werden.

Auch v. Kutschera berichtet über leichtere, frühzeitig behandelte Fälle, bei welchen eine nur verhältnismäßig kurze Behandlung völlige Heilung erzielte.

Den günstigen Erfolgen dieser Autoren stehen die Mißerfolge von Bircher und besonders von Scholz, ferner von Lombroso ziemlich schroff gegenüber. Die Mißerfolge von Lombroso betrafen nur ältere Kretins. Scholz verfügt über ein großes Material. Scholz hat in der Siechenanstalt zu Knittelfeld nahezu 100 kretinöse Kinder mit Schilddrüsentabletten behandelt. Er begann mit einer Tablette und stieg langsam zu 3 Tabletten, in einzelnen Fällen bis zu 8 Tabletten täglich an. Das Resultat war durchaus ein ungünstiges. Das Körpergewicht sank rasch (in einzelnen Fällen um 36%) ab. Die Kinder wurden äußerst schwach, ev. bettlägerig, der Appetit nahm ab, Erbrechen und Diarrhöen traten auf, die Apathie nahm zu; drei Kinder starben. Zunahme des Längenwachstums wurde nicht beobachtet. Auch andere Symptome des Hyperthyreoidismus, wie Tachykardie, Schweiße etc. wurden beobachtet. v. Wagner meinte, daß diese ungünstigen Resultate von Scholz auf zu hoher Dosierung beruhen. v. Wagner und v. Kutschera gaben bei kleinen Kindern nur eine halbe Tablette täglich und stiegen nur allmählich auf eine Tablette an. Auch älteren Individuen wurde meist nur eine Tablette p. d. gereicht. Scholz begann mit einer Tablette und stieg anscheinend ziemlich rasch auf drei Tabletten, in einzelnen Fällen noch höher. In meinen Fällen von sporadischem Kretinismus waren aber viel größere Dosen durch längere Zeit hindurch notwendig, bevor die ersten Erscheinungen des Hyperthyreoidismus auftraten. Scholz weist auch später darauf hin, daß er auch bei niedriger Dosierung keine günstigen Resultate erzielt hat. Auch v. Wagner gibt zu, daß manche schwereren Formen besonders jene, welche v. Wagner als angeborenen Kretinismus auffaßt, sich völlig refraktär verhalten, oder daß wenigstens gewisse Erscheinungen besonders die Intelligenz- und Sprachstörungen unbeeinflußt

bleiben können. Die Annahme, daß in solchen Fällen, in denen die Noxe schon in frühester Zeit eingesetzt hat, sich definitive irreparable Veränderungen besonders im Zentralnervensystem gebildet haben, kann nur einen geringen Erfolg, aber nicht das völlige Versagen der Schilddrüsentherapie und ebensowenig die niedrige Toleranz für Schilddrüsensubstanz erklären, da diese Verhältnisse ebenso für den sporadischen Kretinismus zutreffen und hier die Schilddrüsentherapie niemals völlig wirkungslos ist.

Wir gelangen nun zu der Frage, welche Rolle die Schilddrüsenerkrankung beim endemischen Kretinismus spielt.

Pathogenese. Kocher und v. Wagner identifizieren den sporadischen und den endemischen Kretinismus, indem sie alle Erscheinungen auf die Schädigung der Schilddrüsenfunktion beziehen. Bircher, Ewald und Scholz räumen der Athyreosekomponente nur eine gewisse Bedeutung ein und sehen in derselben nur eine anderen Schädigungen koordinierte Manifestation der kretinischen Degeneration.

Ich möchte die Momente, die gegen die Annahme einer alleinigen Schilddrüsenstörung sprechen, in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Die Wirkung der Schilddrüsentherapie ist nicht so konstant wie beim sporadischen Kretinismus.

2. Echte myxödematöse Symptome fehlen in manchen Fällen oder sind nur sehr wenig ausgebildet.

3. Die Erscheinungsformen des endemischen Kretinismus sind viel mannigfaltiger. Hierher gehört die so häufige Komplikation mit Taubstummheit, ferner das Auftreten von Taubstummheit in Fällen, die sonst nur geringe Zeichen kretinischer Degeneration zeigen, die Inkongruenz zwischen Hemmung der geistigen Entwicklung und den übrigen Zeichen der kretinischen Degeneration, Fälle, die einerseits Struma und ziemlich hochgradige Wachstumsstörung aufweisen, geistig aber ziemlich gut entwickelt sind, andererseits Fälle, welche hochgradig idiotisch sind, im Wachstum aber nur wenig zurückblieben.

4. Ferner besteht ein quantitativer und qualitativer Unterschied in der Wachstumsstörung.

Diese ist beim endemischen Kretinismus nur verzögert, auch in den höchsten Graden tritt später doch noch Schluß der meisten Epiphysenfugen ein; die Wachstumsstörung ist dysproportioniert (Breus und Kolisko).

5. Die Hypophyse ist oft kropfig entartet.

Ich glaube daher mich der Ansicht jener Autoren anschließen zu müssen, welche der Noxe der kretinischen Degeneration einen direkten schädlichen Einfluß auf das Zentralnervensystem und andere Gewebe, wahrscheinlich auch auf andere Blutdrüsen zuschreiben. Auch die selbständigere Stellung, welche wir nach den neueren Untersuchungen dem Kropfherzen zuweisen müssen, paßt in den Rahmen dieser Anschauung.

Andererseits zwingen uns die bedeutenden Erfolge der Schilddrüsentherapie in vielen Fällen des endemischen Kretinismus der Athyreosekomponente eine größere, ja in manchen Fällen eine fast ausschlaggebende Bedeutung zuzuweisen. Die völlige Ablehnung dieses Momentes, wie sie in den Arbeiten von H. Bircher und Scholz vertreten wird, läßt sich nach meiner Ansicht nicht aufrecht erhalten. E. Bircher geht sicher auch zu weit, wenn er die eklatante Beeinflussung der Wachstumshemmung, die in vielen Fällen von endemischem Kretinismus unter der Schilddrüsenmedikation beobachtet wurde, einfach durch den Hinweis zu erklären

sucht, daß auch der normale Knorpel auf Schilddrüsenzufuhr reagiere und daß Scholz und Zingerle auch das Wachstum rachitischer Zwerge durch Thyreoidintabletten günstig beeinflußten. Solche Erfolge reichen an jene bei manchen Fällen des endemischen Kretinismus erzielten nicht heran. Ich werde überdies im Kapitel Infantilismus Beispiele mitteilen, bei denen sich die Hemmung im Knochenwachstum gegen Schilddrüsentherapie refraktär verhielt. Die Ursache der Divergenz der Anschauungen möchte ich hauptsächlich darin erblicken, daß man bisher zu wenig berücksichtigt, daß der Athyreosekomponente bei verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Endemien eine wechselnde Bedeutung zukommt. So steht sie z. B. bei der Endemie, welche Magnus-Levy beschrieb, ganz im Vordergrund; es dürfte nicht bedeutungslos sein, daß die von Magnus-Levy beschriebene Endemie erst seit kurzer Zeit bestand. Auch bei zahlreichen Fällen von Kocher und v. Wagner ist die Athyreose dominierend. Doch gibt auch v. Wagner an, daß seine aus Judenburg stammenden Fälle auf Schilddrüsenzufuhr gar nicht reagierten. Dasselbe gilt von den schwersten Formen des Kretinismus in der Steiermark, welche Scholz beobachtete, und von den Fällen Birchers. Es ist daher anzunehmen, daß die Noxe an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten verschieden intensiv wirkt. Ferner dürfte von Bedeutung sein, ob die Bevölkerung schon lange Zeit durchseucht ist; endlich ist wahrscheinlich, daß schlechte Lebensbedingungen, Inzucht und viele andere Momente für die Intensität und das Symptomenbild der Endemie mitbestimmend sind.

Wie kompliziert die Frage ist, zeigt eine Mitteilung v. Wagners über marinen Kretinismus. Bekanntlich sind die Meeresküsten fast frei von Kropf und Kretinismus. v. Wagner beobachtete nun auf der den Guarnerischen Inseln zugehörigen Insel Veglia 15 Zwerge, meist um 100 cm hoch. Der Fontanellenschluß war verzögert, bei den meisten aber nicht bei allen war die Nasenwurzel eingezogen, es bestand mehr oder weniger deutlich ausgesprochenes Myxödem der Haut, hohe Stimme, es fehlte jede Behaarung der Scham- und der Achselgegend, das Genitale war hochgradig infantil, bei den Männern war der Mons veneris fettreich und nach oben, wie aus den der Publikation v. Wagners beigegebenen Photographien zu ersehen ist, durch eine Horizontale begrenzt, es bestand häufig Obstipation, die Dentition war verzögert, die Intelligenz war bei den einen nur sehr gering, bei anderen bestand nur geringe Apathie; viele konnten lesen und schreiben, das Gehör war bei allen gut ausgebildet. Die Schilddrüse war bei allen nicht palpabel. v. Wagner diskutiert die Frage, ob diese Fälle dem endemischen Kretinismus zuzurechnen seien. Als Gründe, die dagegen sprechen, führt v. Wagner an: die völlige Kropffreiheit der Gegend, den hochgradigen Zwergwuchs aller Individuen, den hochgradigen Dysgenitalismus, die normale Ausbildung des Gehörs und die verhältnismäßig gute Sprachentwicklung. v. Wagner meint, daß die auf jener Insel bestehende Inzucht — es kommt dort auch Albinismus vor — vielleicht mit eine Rolle spiele, daß aber doch die Schilddrüseninsuffizienz ausschlaggebend sein müsse. Sehr auffallend scheint mir der Umstand, daß bei allen Individuen zuerst die Entwicklung bis zum 3., 5., ja 10. Lebensjahr ganz normal war und jetzt erst die Wachstumshemmung einsetzte; ferner zeigen die beigegebenen Photographien neben dem hochgradigen Dysgenitalismus eine Form der Fettsucht, wie wir sie bei der Dystrophia adiposogenitalis zu finden und auf die Insuffizienz der interstitiellen Drüse resp. der Hypophyse zu beziehen pflegen. Die Wachstumsstörung scheint mir entschieden auf die Hypophyse hinzuweisen. Eine strumöse Degeneration der Hypophyse würde sich durch den röntgenologischen Nachweis einer Sellavergrößerung wahrscheinlich machen lassen; andererseits bestanden

in einzelnen Fällen unzweifelhafte myxödematöse Veränderungen. In einem Falle endlich war vielleicht eine leichte Insuffizienz der Epithelkörperchen vorhanden. Eine solche in frühester Jugend endemisch auftretende Degeneration des Blutdrüsensystems mit hervortretender Beteiligung der glandulären Hypophyse steht jedenfalls bisher einzig da. Die Frage, ob hier eine Spielart der kretinischen Degeneration vorliegt, scheint mir vorderhand noch nicht mit Sicherheit zu beantworten.

Überblicken wir nun nochmals das ganze vorliegende Beobachtungsmaterial, so scheint mir eine Trennung der kretinischen Degeneration vom Kapitel der Schilddrüsenpathologie zwar möglich und erwünscht, andererseits aber wäre es verfehlt, die innigen Beziehungen, welche zur Schilddrüse herüberführen, zu sehr in den Hintergrund zurückdrängen zu wollen. Die Sonderstellung ruht auf dem Gebundensein an bestimmte Territorien, sie beruht darauf, daß die im Trinkwasser enthaltene Noxe außer in der Schilddrüse in zahlreichen Organen wie Herz, Zentalnervensystem und wahrscheinlich auch ungemein häufig, vielleicht sogar regelmäßig, in anderen Blutdrüsen degenerative Veränderung erzeugt.

Hier seien endlich noch einige andere Erklärungsveruche, die ich bisher nicht erwähnt habe, angeführt. v. Kutschera nimmt eine infektiöse Noxe an; er stützt diese Annahme auf folgende Beobachtung: Hunde, die im Bett einer Kretine aufgezogen wurden, blieben in der Entwicklung zurück und wurden typische Kretins. Es ist allerdings zu bedenken, daß die Tiere sich unter denselben Verhältnissen wie die Menschen befanden und dasselbe Wasser tranken. Sehr schwierig zu deuten ist ferner die Beobachtung v. Wagners, daß ein Hund mit typischem endemischem Kretinismus nach Exstirpation des Kropfes weitgehenden Rückgang der kretinischen Symptome zeigte. v. Wagner nimmt an, daß die mannigfaltigen Symptome des endemischen Kretinismus durch ein vom Kropf ausgehendes Gift erzeugt werden, stellt also, wie schon früher erwähnt, die Schilddrüse ganz in den Mittelpunkt der Pathogenese.

Differentialdiagnose. Die Unterscheidung zwischen dem sporadischen und dem endemischen Kretinismus wird oft schwierig und in manchen Fällen unmöglich sein. Die Abstammung des Kretins aus einer Gegend, in der der Kretinismus endemisch ist, ist natürlich nicht beweisend, da der sporadische Kretinismus auch in kretinisch verseuchten Gegenden vorkommen kann. Die Abstammung aus einer Gegend, wo nur Kropf, aber kein Kretinismus endemisch ist, dürfte sich nicht ohne weiteres gegen die Diagnose endemischer Kretinismus verwenden lassen, da in solchen Gegenden unvermittelt endemischer Kretinismus auftreten kann. Ich erinnere nochmals an die kleine v. Magnus-Levy geschilderte Endemie. Hierher gehörig scheint mir auch die interessante Beobachtung von Eller. Eller beschreibt drei Fälle von Kretinismus in einer Wiener Familie. Die Eltern waren nicht kropfig, waren nie über Wien herausgekommen; drei Geschwister waren völlig gesund; die Kretins selbst hatten Strumen. Der Erfolg der allerdings nicht konsequent durchgeführten Schilddrüsenbehandlung war nicht befriedigend.

Der Befund einer Struma, geringe oder fehlende myxödematöse Beschaffenheit der Haut, Inkongruenz zwischen geistiger Entwicklung und den übrigen Symptomen, verhältnismäßig geringe Hemmung der Verknöcherung und des Fontanellenschlusses, ungleichmäßiges Zurückbleiben des Epiphysenschlusses geringer oder fehlender Erfolg der Therapie, Unmöglichkeit, den Stoffwechsel durch Thyreoidin anzufachen, niedrige Toleranz für Schilddrüsensubstanz prechen für endemischen Kretinismus. Was die Störung der Ossifikation

anbelangt, so muß bedacht werden, daß eine solche bei manchen vegetativen Störungen vorkommt, die weder mit der Schilddrüse noch mit dem endemischen Kretinismus etwas zu tun hat. Schon v. Wyß wies darauf hin; er fand unter 7 Individuen, die, ohne auffällige Symptome des Kretinismus zu zeigen, körperlich und geistig zurückgeblieben waren, viermal ausgesprochene Hemmung des Wachstums und der Ossifikation, die sich in keiner Weise von der für den endemischen Kretinismus typischen unterschied. Man wird v. Wyß darin zustimmen, daß in einem Lande, in dem der Kretinismus endemisch ist, die Unterscheidung zwischen Kretins und Idioten außerordentlich schwierig ist. Bei den Kretinoiden ohne geistigen Defekt scheint sich die Verzögerung der Ossifikation regelmäßig zu finden.

IV. Kapitel.

Die Erkrankungen der Epithelkörperchen.

(Glandulae parathyreoideae.)

Anatomie. Die Epithelkörperchen sind paarig angelegte Organe, die zur Schilddrüse innige räumliche Beziehungen zeigen. Beim Menschen finden sich gewöhnlich auf jeder Seite zwei Epithelkörperchen. Sie haben einen Längsdurchmesser von 3—15 mm und messen in der Dicke resp. Breite ungefähr 2 mm.

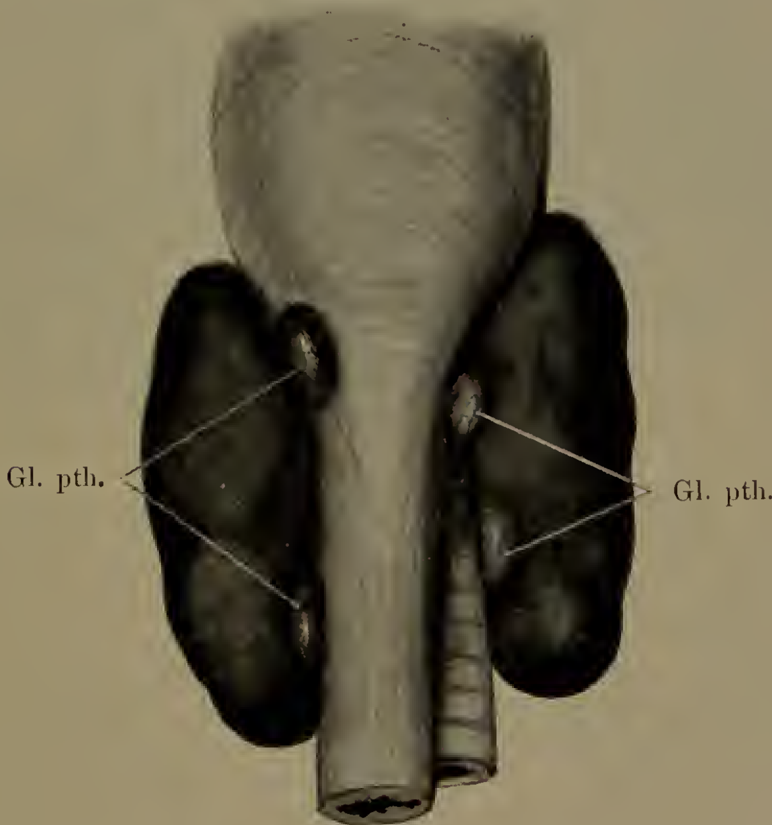


Abb. 23. Epithelkörperchen beim Menschen (nach Zuckerkandl). Halsorgane von rückwärts gesehen. Gl. pth. = Glandulae parathyreoideae.

Nach Erdheim liegen die oberen Epithelkörperchen an der Hinterfläche der Seitenlappen der Schilddrüse ungefähr in der Mitte der Lappenhöhe, die unteren Epithelkörperchen liegen gegen den unteren Pol der Seitenlappen zu, es finden sich aber nicht selten Ausnahmen sowohl was die Zahl als die Lage der Epithelkörperchen anbelangt. Es können drei ja sogar vier Epithelkörperchen auf einer Seite liegen (Schreiber u. a.), es können die Glandulae inferiores tiefer bis

gegen den oberen Thymuspol herabrücken. Es liegen sogar Angaben vor, daß akzessorische Epithelkörperchen bis in das perikardiale Fettgewebe herabgerückt waren (Vassale et Piana). Die Epithelkörperchen, besonders die oberen, sind durch Bindegewebe mit der Schilddrüse verbunden, die oberen können auch zum Teil in das Schilddrüsengewebe eingeschlossen sein. Bei den einzelnen Tierspezies finden sich, was Zahl und Lage der Epithelkörperchen anbelangt, große Verschiedenheiten. Bei der Katze z. B. ist das obere Epithelkörperchenpaar immer, beim Hund bisweilen völlig in das Schilddrüsengewebe versenkt (inneres Epithelkörperchen, Kohn), dadurch kann die isolierte Entfernung

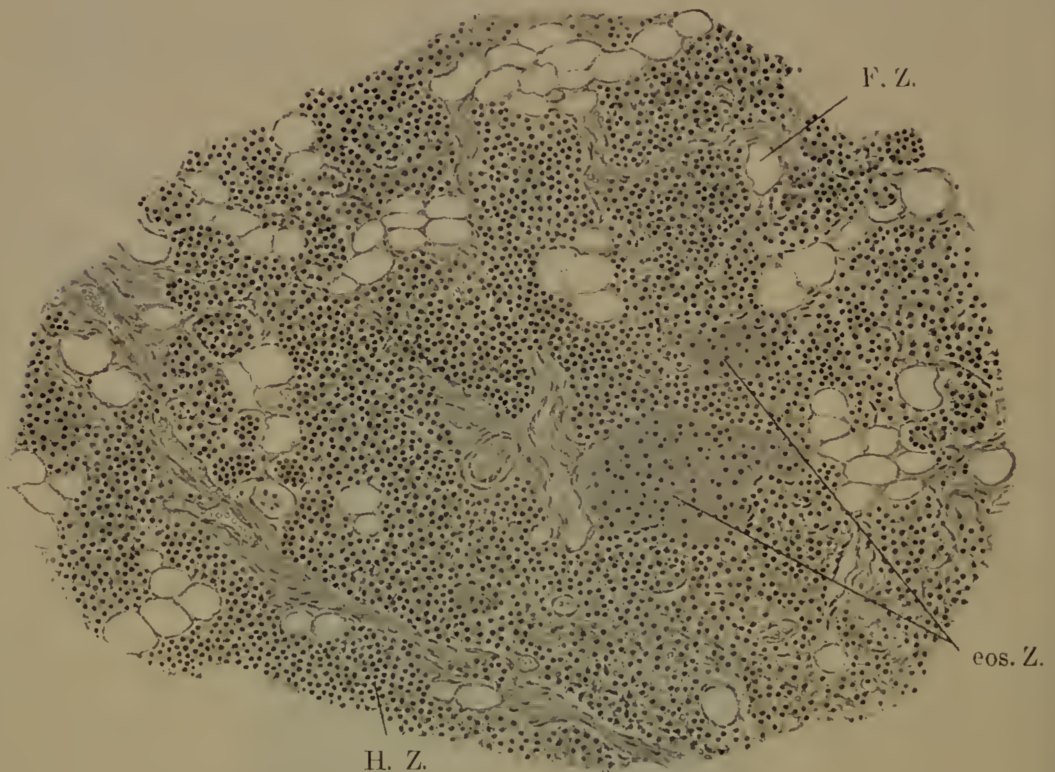


Abb. 24. Epithelkörperchen.
F. Z. = Fettzellen. eos. Z. = eosinophile Zellen. H. Z. = Hauptzellen.

der Epithelkörperchen auf große Schwierigkeiten stoßen; besonders wichtig ist ferner, daß bei Pflanzenfressern die Epithelkörperchen von der Schilddrüse vollkommen räumlich getrennt sind.

Die Epithelkörperchen sind sehr reichlich mit Blut versorgt. Es finden sich zwischen den einzelnen Zellgruppen zahlreiche auffallend weite Kapillaren. Die Blutversorgung erfolgt von der Arteria thyreoidea inferior aus.

Histologisch zeichnen sich die Epithelkörperchen durch großen Zellreichtum aus. Nach Welsh werden große polygonale Hauptzellen und kleinere sogenannte oxyphile Zellen unterschieden.

Embryologie. Die Epithelkörperchen sind entodermale Gebilde (Verdun). Die Abbildung 23 orientiert über die Abstammung der Epithelkörperchen und der Thymusdrüse aus den Kiemenbögen.

Die Epithelkörperchen (e_3 und e_4) stammen vom dorsalen Teil der 3. und 4. Kiementasche. Die Thymusdrüse (Tm_3) vom ventralen Teil der 3. Tasche.

Beim Herabrücken der paarig angelegten Thymusdrüse kann Epithelgewebe an derselben haften bleiben oder sogar von Thymusgewebe eingeschlossen werden. Aus der Abbildung geht auch hervor, daß die Beziehungen der Epithel-

körperchen zu der Schilddrüse nur rein topographische sind. E_4 entspricht dem inneren Epithelkörperchen und kann eventuell von Schilddrüsengewebe eingeschlossen werden.

Historisches. Die geschilderten innigen räumlichen Beziehungen zwischen der Thyreoidea und den Epithelkörperchen machen es verständlich, daß die funktionelle Selbständigkeit der Epithelkörperchen lange Zeit nicht erkannt wurde. Gleich bei den ersten Versuchen der totalen Schilddrüsenexstirpation durch Schiff, Kocher, Reverdin, v. Eiselsberg u. a. beobachtete man neben den im II. Kapitel geschilderten Folgen des Schilddrüsenausfalles häufig auch schwere akute Erscheinungen, die der in der menschlichen Pathologie schon früher bekannten Tetanie ungemein ähnlich waren. Die oben geschilderten Unterschiede in der Topographie der Epithelkörperchen bei den einzelnen Tierspezies machen es verständlich, daß die Schilddrüsenexstirpation bei einzelnen Tierarten nur zur Cachexia strumipriva, bei anderen zur Tetanie führte. Erst die Entdeckung der Epithelkörperchen durch Sandström 1880 schuf hierin Wandel. Allerdings hat Sandström die von ihm entdeckten Gebilde zuerst als auf embryonaler Stufe stehengebliebenes Schilddrüsengewebe angesehen und Gley, der 1891 zum erstenmal die physiologische Bedeutung der Epithelkörperchen diskutierte, glaubte, daß nach Exstirpation der Schilddrüse die Epithelkörperchen die Funktion der Schilddrüse übernehmen können. Erst A. Kohn lehrte die anatomische, Moussu und Vassale und Generali die funktionelle Selbständigkeit der Epithelkörperchen. Auch der Name ,,Epithelkörperchen" wurde von Kohn eingeführt. Die Selbständigkeit der Epithelkörperchen ist durch die Untersuchungen von Pineles, Biedl, Erdheim u. a. heute außer Frage gestellt. Die im Kapitel Schilddrüse ausführlich geschilderten Beobachtungen von Thyreoaplasie mit Erhaltensein der Epithelkörperchen, welche das volle Bild des Schilddrüsenausfalles ohne irgendwelches Symptom der Tetanie zeigen, ferner die Tatsache, daß der alleinige Ausfall der Schilddrüse, nicht aber der der Epithelkörperchen durch Thyreoïdinmedikation behoben werden kann, endlich die im Tierexperiment festgestellte Tatsache, daß die alleinige Entfernung der Epithelkörperchen zur Tetanie, nicht aber zum Myxödem führt, sichern die Lehre von der physiologischen Selbständigkeit der Epithelkörperchen und haben den Beweis erbracht, daß die Tetanie nichts mit dem Schilddrüsenausfall zu tun hat, sondern auf Insuffizienz der Epithelkörperchenfunktion beruht.

Von dieser Erkenntnis war es nur noch ein Schritt zu der Anschauung, daß die verschiedenen in der menschlichen Pathologie zu beobachtenden Formen von Tetanie (parathyreoprive Tetanie, idiopathische oder Arbeitertetanie, Kindertetanie, Maternitätstetanie, Magentetanie, Tetanie bei Infektionskrankheiten und Vergiftungen etc.) auf einer pathogenetisch einheitlichen Grundlage beruhen und daß ihnen allen eine absolute oder relative Insuffizienz der Epithelkörperchen zugrundeliegt (Jeandelize, Pineles, Escherich, Erdheim, Chvostek jun., Rudinger u. a.).

a) Die A- resp. Hypoparathyreose, die Tetanie.

Definition. Unter Tetanie versteht man einen abnormen Erregungszustand im gesamten Nervensystem, der durch eine erhöhte Erregbarkeit der motorischen, sensiblen, sensorischen und vegetativen Nerven nachweisbar ist und unter Umständen durch Parästhesien und bilaterale, intermittierende, meist schmerzhafte, bei freiem Sensorium auftretende Krämpfe resp. durch Reizer-

scheinungen von seiten der vegetativen Nerven manifest wird. Zum Bild der Tetanie gehören auch noch trophische Störungen und gewisse Stoffwechselstörungen. Diese Erscheinungen sind die Folge einer Insuffizienz der Epithelkörperchen.

Symptomatologie. Als wichtigstes Kardinalsymptom der Tetanie ist nebst den Krämpfen die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit zu betrachten. Sie betrifft in erster Linie die peripheren motorischen Nerven (Erb), doch sind auch die sensiblen Nerven (Hoffmann) und die sensorischen Nerven (Acusticus, Chvostek jun.) elektrisch übererregbar. Es besteht hauptsächlich Übererregbarkeit gegenüber dem galvanischen Strom, die faradische Erregbarkeit ist öfters normal. Zur Prüfung eignet sich bei Erwachsenen am besten der Nervus ulnaris, bei Kindern der Nervus peronaeus. Man bedient sich hierzu der Stintzingschen Normalelektrode (3 cm^2) und des Edelmannschen Horizontalgalvanometers. Die Übererregbarkeit äußert sich nicht nur in einer Verminderung der Reizschwelle gegenüber der Kathodenschließung, sondern auch in bestimmten Veränderungen der Zuckungsformel. Bei normalen Menschen liegt die untere Grenze für die K. S. Z. am Ulnaris bei 0,9 M. A., für die An. S. Z. bei ca. 1,5 bis 2 M. A., für die A. Ö. Z. bei ca. 2,5—3 M. A., für den K. S. Te. bei ca. 5 M. A., die K. Ö. Z. läßt sich auch bei sehr hohen Werten kaum erzielen. Bei der Tetanie kann nun die K. S. Z. auf sehr niedrige Werte (bis 0,1 M. A.) herabsinken, ferner sinken auch die Werte für die A. S. Z. (ev. bis 0,5 M. A.), besonders wichtig ist aber, daß die Werte für die A. Ö. Z. absinken und ev. niedriger werden als die für die A. S. Z., ja sogar niedriger als die für die K. S. Z. Ferner tritt auch K. S. Te. bei abnorm niedrigen Werten auf und endlich kann unter Umständen auch K. Ö. Z. erzielt werden. Auch A. S. Te. und A. Ö. Te. treten früher ein. Die ersten Angaben über die galvanische Übererregbarkeit stammen von Kußmaul und Benedict, die ersten genauen Messungen von Erb. Bei der Kindertetanie haben zuerst Escherich und v. Wagner, Jauregg die galvanische Übererregbarkeit nachgewiesen. Thiemich hat das Heruntergehen der K. Ö. Z. unter 5 M. A. als ausschlaggebend für die Diagnose angesehen. v. Pirquet hat aber gezeigt, daß dieses Verhalten nur bei den schwereren Fällen zutrifft und daß leichtere Grade von Tetanie sich zuerst in einem Heruntergehen der A. Ö. Z., in der sog. anodischen Übererregbarkeit, zu erkennen geben.

Das Erbsche Phänomen kann an den meisten der Prüfung zugänglichen motorischen Nerven vorhanden sein. Meist ist es an den symmetrischen Nerven in gleicher Intenistät vorhanden, doch gibt es auch hiervon Ausnahmen. v. Frankl-Hochwart fand z. B. in einem Fall am rechten Ulnaris die K. S. Z. bei 0,3, am linken bei 1,0 M. A. Wie alle Tetaniesymptome zeigt das Erbsche Phänomen große Schwankungen. Es ist im Anfall resp. während einer akuten Exazerbation am deutlichsten, in den Intervallen meist weniger deutlich ausgesprochen. Bei der chronischen, sich auf Jahre erstreckenden Tetanie kann im anfallsfreien Intervall die galvanische Erregbarkeit die unteren Grenzwerte des Normalen, ja sogar auch für normale Individuen hohe Werte zeigen. Besonders schön läßt sich dieses Verhalten, wie v. Frankl-Hochwart hervorhebt, bei der Maternitätstetanie beobachten; hier kann die galvanische Übererregbarkeit nur während der Gravidität resp. Laktation nachweisbar sein. Das Erbsche Phänomen ist das wichtigste Tetaniesymptom, weil wir bisher keinen anderen Zustand kennen, bei dem es vorkommt. Es ist auch sehr häufig. v. Frankl-Hochwart sagt, daß er keinen akuten Tetaniefall mit normaler elektrischer Erregbarkeit gesehen habe, doch gibt es auch hiervon wenn auch ganz seltene Ausnahmen. Kahn und ich haben einen Fall von chronischer Tetanie mit akuter Exazerbation beobachtet, bei dem alle wich-

tigen Symptome der Tetanie in ausgesprochener Weise vorhanden waren, das Erbsche Phänomen aber trotz heftiger Krämpfe in den ersten Tagen der Beobachtung vermißt wurde. Der Zustand besserte sich; erst bei einer nach ca. 2 Wochen eingetretenen heftigen Exazeration des Leidens wurde auch das Erbsche Phänomen positiv.

Auch die sensiblen Nerven zeigen eine erhöhte Erregbarkeit gegen den elektrischen Strom (Hoffmann). Man prüft gewöhnlich am Nervus ulnaris. Schon bei sehr niedrigen Werten der K. S. Z. treten im Versorgungsgebiet des Nerven Parästhesien auf. Auch die Empfindungsformel zeigt hier eine analoge Veränderung. Endlich ist auch Übererregbarkeit der sensorischen Nerven vorhanden. Chvostek jun. fand unter 7 Fällen von Tetanie 6mal bei relativ niedrigen Stromstärken Empfindungsreaktion des Nervus acusticus mit analogen Veränderungen der Empfindungsformel. v. Frankl-Hochwart fand ein ähnliches Verhalten bei Auslösung von Geschmacksempfindungen mittelst des galvanischen Stromes. Gelegentlich wird bei Prüfung der elektrischen Erregbarkeit, und zwar bei Ansetzen der Elektrode über dem Processus mastoideus schon bei verhältnismäßig niedrigen Werten, und zwar oft schon vor Auftreten der Zuckung Klingen im Ohr und ev. bittere Geschmacksempfindung angegeben (Falta und Kahn). Auch diese Symptome zeigen alle große Schwankungen.

Ein weiteres Hauptsymptom der latenten wie manifesten Tetanie ist die mechanische Übererregbarkeit der motorischen und sensiblen Nerven. Chvostek sen. hat zuerst darauf hingewiesen, daß bei der Tetanie Beklopfen der motorischen Nervenstämme und besonders des Fazialisstammes zu blitzartigen Zuckungen in den vom Fazialis versorgten Muskeln führt. Die Stirnmuskeln beteiligen sich nur selten an den Zuckungen. v. Frankl-Hochwart unterscheidet je nach der Intensität drei Grade des Phänomens. Bei Chvostek I treten bei Beklopfen der Gegend vor dem Gehörgang Zuckungen der Augenschließmuskeln, am Nasenflügel und Mundwinkel auf. Eventuell genügt schon ein leichtes Streichen mit dem Stiel des Perkussionshammers vor dem Ohr (Schultze). Bei Chvostek II tritt bei Beklopfen der Gegend unterhalb des Arcus zygomaticus Zucken des Nasenflügels und Mundwinkels, bei Chvostek III nur des Mundwinkels auf. Über die pathognomonische Bedeutung der verschiedenen Grade des Chvostekschen Phänomens für die Tetanie sind die Ansichten geteilt.

Das Phänomen findet sich sicherlich sehr häufig bei der Tetanie, doch kann es auch in ausgesprochenen Fällen fehlen und zeigt oft große Schwankungen. Andererseits fand man die leichten Grade desselben bei zahlreichen Fällen von Neurasthenie, Hysterie und Epilepsie. v. Frankl-Hochwart und Schlesinger fanden Chvostek II und III nahezu bei der Hälfte der Phthisiker. Andere Autoren, z. B. Schönborn (Heidelberg), fanden das Phänomen allerdings nicht so häufig. Auch bei Rachitis wurden diese Symptome häufig gefunden, bei Rachitis tarda haben Kahn und ich sie mehrere Male gesehen. Mager sah sie sehr häufig bei Enteroptose, v. Frankl-Hochwart bei strumösen Individuen. Besonders häufig sind sie bei allen möglichen Arten der Kachexie, besonders wenn diese mit Wasserverlust des Körpers einhergeht. Darauf hat besonders Curschmann hingewiesen. Kahn und ich beobachteten sie auch bei schwerem Diabetes, ferner fast in allen Fällen von Reichmannscher Krankheit. Es ist wahrscheinlich, daß in einer großen Anzahl solcher Fälle dieses Phänomen nicht so sehr auf einer mechanischen Übererregbarkeit des Nerven, als auf einer solchen des Musculus levator anguli oris beruht, da man dessen Ansätze mitbeklopft. Für diese Auffassung spricht, daß bei den ge-

nannten Zuständen regelmäßig auch idiomuskuläre Wülste an verschiedenen Muskeln zu erzeugen waren.

Chvostek II und III sind endlich in seltenen Fällen auch bei ganz normalen Individuen beobachtet worden. Sie sind daher für die Tetanie nicht pathognomisch, doch ist bemerkenswert, daß diese Phänomene in den von Tetanie heimgesuchten Gegenden zur Tetaniezeit außerordentlich häufig sind, ferner, daß man bei Tuberkulösen, bei denen sie vorhanden waren, nicht selten Verkäsung einzelner Epithelkörperchen gefunden hat. Chvostek I spricht, wenn deutlich ausgeprägt, in hohem Grad für Tetanie, das Fehlen des Symptoms beweist aber nichts gegen Tetanie, da es auch in akuten Stadien fehlen kann und wie alle Tetaniesymptome große Schwankungen zeigt. Die mechanische Übererregbarkeit der sensiblen Nerven äußert sich im Auftreten eines brennenden Gefühls bei Beklopfen des Nervenstamms oder bei Druck auf denselben. Auf die mechanische Erregbarkeit der sympathischen Gefäßnerven komme ich später zu sprechen.

Das Trousseausche Phänomen besteht darin, daß bei Druck auf einen Nervenstamm im Versorgungsgebiet desselben oder bei Umschnürung einer Extremität mit einer Gummibinde ein typischer tetanischer Krampf ausgelöst wird. Dieses Phänomen hat mit der Alteration der Zirkulation nichts zu tun, sondern beruht auf der Erregung des Nerven selbst (v. Frankl-Hochwart). Allerdings kann man es nicht einfach aus der gesteigerten motorischen Erregbarkeit des Nerven allein erklären, denn v. Frankl-Hochwart hat bei Druck auf den Nervenplexus einer Extremität bilaterale Krämpfe auftreten sehen und Schlesinger weist darauf hin, daß man dieses Phänomen niemals an dem rein motorischen N. facialis, sondern nur an gemischten Nerven auslösen kann. Es muß daher auch die motorische Übererregbarkeit der sensiblen Nerven resp. diejenige der spinalen Zentren und ihrer Schaltstücke mit eine Rolle spielen.

In ähnlicher Weise dürfte auch das jüngst von Schlesinger beschriebene Beinphänomen zustande kommen. Bei Beugung des im Kniegelenk gestreckten Beines im Hüftgelenk kann man in der anfallsfreien Zeit unter Umständen nach wenigen Sekunden bis 3 Minuten einen tonischen schmerzhaften Krampf in der betreffenden Extremität auftreten sehen. Endlich sei hier noch die von Kashida beschriebene thermische Übererregbarkeit erwähnt. Sie äußert sich darin, daß bei Kälte- oder Wärmereizen Parästhesien und Krämpfe auftreten.

Die Sehnenreflexe sind bei der Tetanie meist normal, im Anfall nicht selten herabgesetzt.

Endlich sei hier noch erwähnt, daß besonders nach stärkeren tetanischen Anfällen die Patienten häufig über Schmerzen in den Knochen oder Gelenken klagen (Falta und Kahn). Ich werde später einen solchen Fall anführen.

Wir kommen nun zu jenem Symptom, welches bei voller Ausbildung die Tetanie zu einer der schrecklichsten Krankheiten macht und ihr ihren Namen verliehen hat, dem tetanischen Krampf. Hier tritt uns die größte Mannigfaltigkeit der Erscheinungen entgegen, hier zeigt sich auch bei den einzelnen Formen der Tetanie die größte Verschiedenheit in der Lokalisation der Krämpfe. Bei der Tetanie der Erwachsenen werden gewöhnlich die oberen Extremitäten in symmetrischer Weise von den Krämpfen befallen, und zwar in der bekannten Geburtshelferstellung, doch kommt bisweilen auch Faustaufstellung mit gestrecktem Daumen vor, auch können die Krämpfe einseitig auftreten (v. Frankl-Hochwart, v. Jaksch, Curschmann u. a.). Die unteren Extremitäten sind, wenn sie betroffen sind, gestreckt, der Fuß steht in leichter Equinovarusstellung, die Zehen sind plantar, bisweilen auch dorsal flektiert. Die Krämpfe sind exquisit schmerzhaft.

Als Beispiel diene der folgende Fall (Fall VI bei Falta und Kahn).

Beobachtung XVII: Sch. Augustine, 4½ Jahre, aus Wien. Eintritt in die Klinik am 24. II. 1911. Seit 3 Wochen Abmagerung, sehr geringer Appetit. Von 2 Geschwistern hatte eines 1909 im ersten Lebensjahr Stimmritzenkrampf. Die Patientin selbst hatte mit 2½ Jahren Krämpfe, die 2 Tage dauerten und mit Fieber verbunden waren. Keine Rachitis. August 1910 bis Januar 1911 Keuchhusten, dann Lungenentzündung mit Masern. Seit dieser Zeit häufig Durchfälle. Seit 8 Tagen stärkere Durchfälle. Am 22. II. Erbrechen, seither 6—7 Stuhlgänge täglich. Seit heute morgen tonische Krämpfe in den Füßen.

Die Abbildung zeigt die typische Geburtshelferstellung der Hände, auch am linken Bein besteht deutlicher Krampf, wie aus der Anspannung der Sehne des Tibialis ant. und aus der Dorsalflexion der großen Zehe zu ersehen ist. Die Diarrhöen sistieren schon vom 15. II. an (Zufuhr von Tannigen), die tetanischen Anfälle verschwinden.


Abb. 25.
Geburtshelferstellung der Hände bei Tetanie.

Bei den Kindern kommt es zu den sog. Carpopedalspasmen, bei denen die Finger häufiger nicht wie im vorhergehenden Fall in Geburtshelferstellung, sondern gespreizt sind. Bei Beteiligung des Gesichtes äußert sich dies in einer Spannung der Muskeln, in Lidkrämpfen, in leichtem Spitzen des Mundes (Fischmaulstellung, Tetaniegesicht nach Uffenheimer), in Masseterkrämpfen, in Krämpfen der Mm. genio- und hyoglossus (Gähnkrämpfe), in Erschwerung der Sprache durch tonische Starre der Zunge, ev. in Konvergenz oder Strabismus mit Auftreten von Doppelbildern. Bisweilen ist die Rumpf-, Nacken- und Bauchmuskulatur beteiligt. Endlich können auch das Zwerchfell und die Interkostalmuskeln mitbefallen sein, wodurch Dyspnoe entstehen kann. Bechterew konnte durch Druck auf den Nervus phrenicus den Zwerchfellkrampf direkt erzeugen. Die Beteiligung der Kehlkopfmuskeln ist bei Kindern bekanntlich sehr häufig. Der Laryngospasmus tritt hier oft ganz in den Vordergrund. Allerdings sind auch die übrigen Respirationsmuskeln meist mitbeteiligt. Es kommt zu inspiratorischer Einziehung ev. zu blitzartigem Verschluß der Stimmritze, (Tetanus apnoicus), seltener auch zu exspiratorischer Apnoe (Escherich). Auch bei Erwachsenen kommt Laryngospasmus garnicht so selten vor, worauf Pineles besonders hingewiesen hat. Endlich sind noch die seltenen Würgkrämpfe zu erwähnen. Bei der Tetanie der ektomierten Tiere sind diese nicht so selten; hier kommt es oft auch zum Erbrechen. Die quergestreiften Sphinkteren der Blase und des Mastdarms bleiben meist frei, doch wird bisweilen Erschwerung des Urinierens beobachtet (v. Frankl-Hochwart).

Die Dauer der Krämpfe ist oft nur eine sehr kurze, bisweilen währen sie aber stundenlang. Die Kranken können lange Zeit mit eingezogenem Leib, die Extremitäten in der beschriebenen Stellung, dasitzen, zu jeder Bewegung unfähig. Bisweilen kommt es nur zu einem einzigen Krampfanfall; in anderen Fällen wiederholen sich die Anfälle in längeren oder kürzeren Intervallen; bei Kindern wurden bis 80 laryngospastische Anfälle im Tag beobachtet.

Die mannigfaltigsten Momente können den Krampf auslösen. Bei akuten Fällen kann eine leichte Erregung, Beklopfen der Bauchmuskeln zum Anfall führen. Bei latenter Tetanie kann eine fieberhafte Erkrankung (Angina, Tuber-

kulininjektion, eine Magendarmindisposition, Einführung der Magensonde, Eintritt der Gravidität, eine Intoxikation etc.) die Tetanie manifest werden lassen.

Chvostek jun. beobachtete das Auftreten von Krämpfen nach Tuberkulininjektion, Rudinger und ich sahen regelmäßig Krämpfe im akuten Stadium nach Injektion von Adrenalin auftreten. Kahn und ich sahen nach Injektion von Pilokarpin im akuten Stadium ebenfalls regelmäßig eine Verstärkung der tetanischen Symptome in den der Injektion folgenden Stunden (siehe später).

Fibnrilläre Zuckungen in den Muskeln, die bei der Tetanie der ektomierten Tiere konstant sind, finden sich bei der menschlichen Tetanie seltener. Dasselbe gilt auch von den Paresen, die sich bei den totalektomierten Tieren, besonders an den hinteren Extremitäten häufig einstellen.

Auch beim Menschen kann Schwäche, besonders im Anschluß an Krämpfe, in den Extremitäten auftreten. Auch Lähmungen wurden beim Menschen beobachtet (v. Frankl-Hochwart). Chvostek jun. beobachtete z. B. eine vorübergehende Lähmung im Ulnarisgebiet im Anschluß an einen sehr lange dauernden Krampf, welche er auf die lange währende extreme Beugestellung zurückführt. Auch leichte Ataxien kommen sowohl bei menschlicher wie tierischer Tetanie vor. Spastische Kontrakturen sind selten.

Das Sensorium ist bei Erwachsenen meist frei, bei Kindern sehr häufig getrübt, doch kann auch bei Erwachsenen in den schweren Fällen besonders bei der parathyreopriven Tetanie und bei der Magentetanie Trübung, ja selbst völliger Verlust des Bewußtseins vorkommen.

Die Koinzidenz von epileptischen Anfällen mit Tetanie ist nicht selten (v. Frankl-Hochwart, Freund, Hirschl, Fries, Falta und Kahn, Redlich u. a.). Redlich stellt 72 Fälle aus der Literatur zusammen. Es kann seit Jahren typische Epilepsie bestehen, zu der sich dann die Tetanie gesellt, oder es können im Verlauf der Tetanie oder gleichzeitig mit ihrem Beginn epileptische Anfälle einsetzen. Besonders bei der parathyreopriven Tetanie sind schwere halb- oder beiderseitige epileptiforme Krämpfe mit Bewußtseinsverlust und Trägheit resp. Fehlen der Pupillenreaktion beobachtet worden. Solche Fälle können rasch letal verlaufen; oder es kann die Tetanie zurücktreten und der Tod später im Status epilepticus erfolgen oder Tetanie und Epilepsie gehen in ein chronisches Stadium über (Fälle von Westphal und von Redlich). Bei Kindern können sich im Verlauf der Tetanie schwere eklamptische Anfälle einstellen oder es können letztere ganz in den Vordergrund treten. Ich werde bei Besprechung der Pathogenese auf die Beziehung der Tetanie zur Epilepsie und Eklampsie eingehen.

Endlich sei noch erwähnt, daß bei den schwereren Fällen von Tetanie, besonders bei der parathyreopriven Form und der Magentetanie nicht selten myotonische Symptome beobachtet werden. v. Frankl-Hochwart bezeichnete sie als Intentionskrämpfe; sie äußern sich darin, daß bei einer intendierten Bewegung z. B. beim Handschluß die Hand nun für einige Sekunden nicht wieder geöffnet werden kann (Schultze, Hoffmann, Bettmann, Kasparek, v. Voß, Schiefferdecker und Schultze, v. Orzechowski u. a.).

In solchen Fällen beobachtet man auch mechanische Übererregbarkeit der Muskeln und Dellenbildung beim Beklopfen, ja sogar typische myotonische Reaktion bei Prüfung mit dem galvanischen und faradischen Strom. Auch auf die Beziehung der Tetanie zur Myotonie soll bei Besprechung der Pathogenese nochmals eingegangen werden.

Das Auftreten von Störungen des Sensoriums habe ich schon erwähnt; in einer Reihe von Fällen wurden auch Psychosen beobachtet (v. Frankl-

Hochwart, Kraepelin, Hirschl u. a.). Bei akuten Fällen sah v. Frankl-Hochwart mehrmals typische halluzinatorische Verwirrtheit oder tiefe Verstimmung; bei chronischer Tetanie ließ sich unter 37 Fällen sogar 14 mal abnorme psychische Erregbarkeit ev. depressive Gemütsstimmung konstatieren. Auch bei parathyreopriven Ratten hat Erdheim eigentümliche Erregungszustände gesehen.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß in einzelnen Fällen ein leichter Grad von Stauungspapille oder Neuroretinitis beobachtet wurde (v. Jaksch, Hanke).

Ich komme nun zur Schilderung des Verhaltens der vegetativen Nerven bei der Tetanie. Hierüber lagen in der Literatur bisher nur wenige zerstreute Angaben vor, doch kann ich mich auf zahlreiche eigene in Gemeinschaft mit Eppinger, Rudinger und besonders mit Fr. Kahn durchgeführte Untersuchungen stützen, außerdem ist eine ausführliche Arbeit von Ibrahim über diesen Gegenstand erschienen. An den vegetativen Nerven sind bei der Tetanie einerseits Erscheinungen gesteigerter Erregbarkeit, andererseits länger dauernde Tonuserhöhungen zu beobachten.

Mechanische Übererregbarkeit der die Gefäße begleitenden sympathischen Nerven beobachteten Kahn und ich in einem Fall. Nach Anlegen der Binde zur Auslösung des Trousseauschen Phänomens trat neben dem Trousseau eine ausgesprochene Anämie der Phalangen des 3., 4. und 5. Fingers auf. Ich habe dieses Symptom seither noch einmal bei dem später angeführten Fall E. C. (Beobachtung XVIII) gesehen. In diesem Falle trat regelmäßig beim Anlegen einer Binde am Oberarm oder Oberschenkel gleichzeitig mit dem Trousseauschen Phänomen ausgesprochene Anämie der betreffenden Extremität ein. Auch der ausgesprochene Dermographismus, den man im akuten Stadium der Tetanie so außerordentlich häufig findet, gehört hierher.

Die elektrische Übererregbarkeit vegetativer Nerven ist beim Menschen schwer nachweisbar. Hingegen ließ sich die chemische Übererregbarkeit derselben in dem Verhalten der Tetaniker gegen Adrenalin resp. Pilokarpin erweisen. Nach subkutaner Injektion von Adrenalin im akuten Stadium der Tetanie trat fast regelmäßig eine abnorm starke Wirkung auf den Blutdruck, auf die Herzaktion, auf die Kontraktion der Hautgefäße und auch auf den tetanischen Krampf hervor. Das Ansteigen des Blutdrucks und der Pulszahl war besonders rasch. Dazu kam oft enorme Blässe des Gesichts und der Haut des ganzen Körpers, Verstärkung der Herzaktion, subjektiv Herzklopfen, ferner ev. Extrasystolen. In fast allen Fällen sahen wir eine akute Exazerbation des tetanischen Zustandes und Parästhesien resp. Krämpfe. Im abklingenden Stadium der Tetanie waren alle diese Erscheinungen viel weniger deutlich ausgesprochen.

Auch am parathyreopriven Hund ließ sich eine abnorm starke Gefäßwirkung des Adrenalins nachweisen.

Auf das Verhalten der glykosurischen Wirkung des Adrenalins bei der Tetanie komme ich später bei Besprechung des Stoffwechsels zurück.

Auch die Pilokarpinempfindlichkeit ist im akuten Stadium bei Tetaniekranken wesentlich gesteigert. Es wurden abnorm starker Schweißausbruch resp. Salivation, ferner Tränenfluß, initiale Kontraktion der Mm. erectores pilorum (Gänsehaut), später starke Rötung der Haut des Körpers mit Hitzegefühl und Wallungen nach dem Kopf, abnorme Steigerung der Magensaftsekretion und Erschlaffung des Magentonus beobachtet; ferner Symptome, die man sonst bei dieser Pilokarpin-Dosis kaum zu sehen bekommt, wie Übelkeit, Durchfälle, Urin und Stuhldrang. Auch durch Pilokarpin wurden häufig tetanische Krämpfe in den verschiedensten Muskelgebieten ausgelöst. Die Erscheinungen eines gesteigerten Tonus in den vegetativen Nerven im akuten Sta-

dium der Tetanie sind sehr mannigfaltiger Art. Ich folge hier ziemlich wörtlich den Ausführungen in der Arbeit von Kahn und mir.

Krampfzustände des glatten Ziliarmuskels scheinen verhältnismäßig selten zu sein. Kunn und Fr. Müller sahen Mydriasis im Anfall (Krampf des Dilatator pupillae (?). Feer, ebenso Escherich beobachteten vorübergehende Pupillendifferenz, die Feer ebenfalls als Krampfzustände deutete. A. Fuchs sah deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit der Pupillen im Anfall. Finkelstein sah Pupillenstarre. Ibrahim sah bei einem Fall Pupillendifferenz (Krampf des Dilatator pupillae der einen Seite). Bei diesem Falle waren die Nacken-, Schlund- und Augenmuskeln an den Krämpfen besonders beteiligt, wodurch das Bild einer Meningitis vorgetäuscht wurde. Die Lumbalflüssigkeit war aber ganz klar.

Über Tränenfluß bei Tetanie ist wenig bekannt; es läßt sich nur ein Fall von Kahn und mir mit einiger Wahrscheinlichkeit heranziehen. Es bestand hier leichte Rötung der Konjunktiven, gleichzeitig mit der Exazerbation der Tetanie nahm der Tränenfluß mehrfach zu, wozu sich Speichelfluß gesellte.

Auch starke Schweiße finden sich häufig im akuten Stadium der Tetanie.

Veränderungen des Atemtypus bei der Tetanie lassen sich nur schwer auf Veränderungen im Tonus der glatten Bronchialmuskeln beziehen, da nicht zu überblicken ist, welchen Anteil Krämpfe des Zwerchfells und der Interkostalmuskeln eventuell daran nehmen. Ibrahim, Finkelstein und Popper berichten über Tachypnoe. Dyspnoe sahen wir sehr häufig.

Störungen der Herzaktion scheinen sehr häufig zu sein. Kahn und ich konnten fast in allen Fällen im akuten Stadium Verstärkung der Herzaktion, laute klappende Töne an der Spitze ev. akzentuierte zweite Pulmonaltöne, in einem Fall auch einen akzentuierten zweiten Aortenton beobachten. Daneben bestand meist Labilität der Herzaktion, d. h. leichte Tachykardie bei psychischen Erregungen und abnorm hohe Arbeitspulse. Klagen über Herzklopfen sind häufig. In zwei Fällen beobachteten wir gegen Ende des Spitalsaufenthaltes Auftreten von systolischen Geräuschen an der Mitralis, welche vorher sicher nicht dagewesen waren.

Sehr bemerkenswert sind die Angaben Ibrahims. Ibrahim sah bei drei Fällen von Säuglingstetanie plötzlichen Tod ohne Glottiskrampf eintreten, ohne daß die Autopsie Zeichen von Erstickung erkennen ließ. Auch fehlte in diesen Fällen ein Status thymico-lymphaticus oder war nur wenig entwickelt. In zwei Fällen war das Herz dilatatorisch erschlafft. Im dritten Fall war der rechte Ventrikel schlaff, der linke ungewöhnlich stark kontrahiert und hart. Ibrahim vermutet Tetanie des Herzens, vielleicht durch Vagus- oder Sympathikuserregung hervorgerufen. Wie weit für alle die erwähnten Erscheinungen abnorme Erregungszustände der autonomen Herzganglien oder der herzregulierenden Nerven in Betracht kommen, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit angeben.

Sehr ausgesprochen sind bei der Tetanie der Erwachsenen Erscheinungen von seiten des Gefäßapparates. Im akuten Stadium sind alle Tetaniker ausgesprochene Vasomotoriker. Sie sehen alle blaß aus, obwohl die Blutuntersuchungen, wie wir später sehen werden, meist abnorm hohe Erythrocytenzahl und nicht erniedrigte Hämoglobinwerte gibt. Psychische Affekte rufen oft abnorm intensive Tonusschwankungen in den Gefäßen hervor, wahrscheinlich sind die nicht selten zu beobachtenden ödematösen Schwellungen als angiospastische Erscheinungen aufzufassen. Ibrahim sah bei einem tetaniekranken Säugling Ödem der Beine bei vollkommen intakten Nieren, in einem Falle sahen Kahn und ich jedesmal nach sehr starken Anfällen starkes Ödem der Haut über den Metakarpophalangialgelenken. Curschmann beschrieb aus-

gesprochene angiospastische Erscheinungen, Gefäßkrämpfe in Fingern und Zehen. Wärme löste die Anfälle aus. Auch das von v. Frankl-Hochwart zuerst beschriebene und auch von uns häufig beobachtete eigentümliche Gedunsensein des Gesichts dürfte hierher gehören. Das Gesicht ist dabei blaß, besitzt aber nicht jene livide Verfärbung, wie sie beim Myxödem vorzukommen pflegt.

Ich schließe hier die Veränderungen im Blutbilde bei der Tetanie gleich an, da sie zum größten Teil mit den Erscheinungen am Gefäßapparat in innigster Beziehung stehen. Bis zum Erscheinen unserer Arbeit betrafen die Angaben über Blutveränderungen bei der Tetanie nur Fälle von sogenannter Magentetanie. Man hatte in vereinzelten Fällen beträchtliche Vermehrung der Erythrocyten resp. Erhöhung des spezifischen Gewichtes gefunden (F. Müller, Fleiner, Kuckein, auch wir) und diese Erscheinungen auf Wasserverarmung des Organismus zurückzuführen versucht, die durch mangelhafte Resorption infolge der Pylorusstenose oder gleichzeitig durch das Erbrechen großer Mengen von Magensaft zustande kommen sollte. Unsere Untersuchungen weisen entschieden darauf hin, daß diese Polyglobulie direkt ein tetanisches Symptom ist. Vor allem konnte gezeigt werden, daß bei den Fällen von „Magentetanie“ diese Polyglobulie sich nur im akuten Stadium der Tetanie findet, mit dem Abklingen der Tetanie aber wieder normalen Verhältnissen Platz macht; ferner, daß sie im akuten Anfall vorübergehend beträchtlich gesteigert werden kann, in einem Fall z. B. von 5,106 Millionen auf 7,808 Millionen Erythrocyten; endlich aber, daß auch in den Fällen von Arbeitertetanie die Erythrocytenzahl im akuten Stadium höher liegt und daß sie im akuten Anfall vorübergehend noch weiter gesteigert wird. Als Beispiel führe ich folgenden vor kurzem beobachteten Fall an.

Beobachtung XVIII: E. C. Eintritt in die Klinik 14. Mai 1912. Tischler, 40jährig. Seit ca. 4 Jahren bemerkt der Patient ein auffallendes Müdigkeitsgefühl in den Armen und Beinen, namentlich nach gröberer Arbeit und längerem Gehen. Auch manchmal Parästhesien in den Armen und Beinen (Ameisenlaufen, Einschlafen des linken Beines). Seit 2 Jahren leichte Magenstörungen, bestehend in kurzdauernden krampfartigen Schmerzen, in sauerem Aufstoßen, bisweilen Erbrechen. Im letzten Jahr fühlte sich der Patient vollkommen wohl.

Vor 2 Tagen trat plötzlich Übelkeit, saueres Aufstoßen, Erbrechen und ein kolikartiger Schmerz in der Magengegend auf. Einige Stunden darauf krampfartiges Zusammenziehen der Hände (nach der Schilderung die typische Geburtshelferstellung), ferner Ameisenlaufen in den Fingerspitzen und Zuckungen in den Gesichtsmuskeln. Später auch Krampfanfälle in den unteren Extremitäten, die ganz steif wurden. Diese Krämpfe sollen 3—4 Stunden gedauert haben, Patient war dabei vollkommen bei Bewußtsein, seither wiederholten sich die Krämpfe mehrfach.

Ziemlich starker Potus. Neigung zu Bronchitiden.

Ziemlich kräftiger, großer Patient, blasse Gesichtsfarbe, Gesichtsausdruck weinerlich, Haut feucht, links Spitzendämpfung, Atemgeräusch verschärft, vereinzelte giemende und pfeifende Geräusche. Herzbefund normal. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Stark ausgesprochener Dermographismus.

Chvostek I und II stark positiv, Stirnmuskeln zucken mit; Trousseau stark positiv, Hoffmann stark positiv, Schlesinger stark positiv.

Elektrische Untersuchung:

	Ulnaris	facialis
K. S. Z.	1,0	0,6
An. S. Z.	2,5	1,8
An. O. Z.	3—4	1,0
K. S. Te.	8,0	1,2
An. S. Te.	nicht erreichbar	

Mechanische Übererregbarkeit der Muskeln sehr ausgesprochen. Es treten idiomuskuläre Wülste auf.

Patellarreflexe stark gesteigert, Andeutung von Patellarklonus. Grobwelliger Fingertremor.

Blutdruck (Gärtner) 125.

Im Harn Spuren von Eiweiß, Urobilin- und Urobilinogenreaktions tark positiv.

Im Sputum Tuberkelbazillen.

Temperatursteigerungen bis 37,3.

14. V. Während des Tages und auch in der vorhergehenden Nacht mehrfache heftige tetanische Krämpfe in den oberen und unteren Extremitäten, die jedesmal mehrere Stunden anhalten.

Beim Hervorrufen des trousseauschen Phänomens mittelst der Stauungsbinde treten fibrilläre Zuckungen in der Armmuskulatur resp. bei Anlegung der Binde am Oberschenkel in der Fußmuskulatur auf. Gleichzeitig mit dem durch Anlegen der Binde hervorgerufenen Krampf tritt regelmäßig eine ausgesprochene Anämie der betreffenden Extremität auf.

15. V. Vormittags 10 Uhr heftiger Anfall, während desselben Blutentnahme aus dem Ohr. Das Blut ist dunkelrot

Erythrocyten 6 500 000,
Leukoc. 4200, davon
Neutro. P. 63%,
Gr. Mononukleäre Zellen 36%,
Eos 1.

16. V. Blutbefund in der anfallsfreien Zeit:

Erythroc. 5,6 Millionen.

Trousseau positiv, sofort nach dem Abklingen klagt der Patient über heftige Knochenschmerzen in der betreffenden Extremität.

20. V. Seit dem 16. V. kein Anfall mehr. Gesicht noch leicht gedunsen, Gesichtsausdruck noch weinerlich.

22. V. Erythroc. 5,2 Millionen.

24. V. Trousseau nicht mehr auslösbar.

25.—31. V. Wohlbefinden, keine Parästhesien mehr, Gewichtzunahme um 5 kg, Appetit ausgezeichnet, keine Magenbeschwerden.

In einem Fall, den Falta und Kahn mitteilen, fanden sich folgende Werte: Im Beginn der Beobachtung ca. 4 Millionen Erythrocyten und 9 g Hämoglobin. 3 Wochen später während eines lange dauernden heftigen Anfalls 7 808 000 Erythrocyten und 14,86 % Hämoglobin. Die Patientin sah dabei blaß aus. Am nächsten Tag in einer nahezu anfallsfreien Periode fanden sich 5 106 000 Erythrocyten. Später nach Besserung der Krämpfe 4 160 000. Es handelte sich in diesem Falle um Tetanie bei Reichmannscher Krankheit. In einem anderen Fall (Beobachtung XXIII), den ich weiter unten mitteile, sehen wir ebenfalls eine deutliche Übereinstimmung zwischen den Schwankungen der Erythrocytenzahl und dem tetanischen Zustand. Ich möchte annehmen, daß man im Verhalten der Erythrocyten ein gutes Kriterium für den Verlauf der Krankheit hat, ähnlich wie im Verhalten der Leukocytenformel bei der Basedowschen Krankheit.

Auch bei Hunden haben wir nach Parathyreoidektomie die Zahl der Erythrocyten im akuten Stadium bis auf 7 Millionen ansteigen sehen. Solche im akuten Anfall auftretende Polyglobulien lassen sich wohl kaum anders als durch einen Gefäßkrampf erklären, analog jenen Polyglobulien, welche nach Injektion von Adrenalin beobachtet werden (Bertelli, Falta und Schweeger). Deshalb muß noch nicht angenommen werden, daß beim tetanischen Anfall eine vermehrte Adrenalinproduktion stattfindet, wir glauben vielmehr, daß sich in Analogie mit allen anderen Erregungszuständen der Tetanie der Sitz der Übererregung in den Ganglien befindet. Blutdrucksteigerung haben wir während des Anfalls vermißt, doch spricht dies nicht gegen unsere Annahme, da der Gefäßkrampf nicht in allen Körpergebieten gleichzeitig bestehen muß und so leicht ein Ausgleich erfolgen kann. In gleicher Weise ist wohl auch die Polyglobulie bei der sog. Magentetanie zu erklären.

Die Zahl der Leukocyten ist bei der Tetanie meist normal. In einzelnen Fällen sahen wir allerdings auch während sehr heftiger Anfälle vorübergehend Hyperleukocytosen bis zu 19 000. Die Differentialzählung der Leukocyten ergab

in der großen Mehrzahl der Fälle eine recht deutliche Lymphocytose resp. eine relative und absolute Verminderung der neutrophilen Zellen. Bei diesen Fällen fanden sich meist auch Schwellungen der Lymphdrüsen an den verschiedenen der Palpation zugänglichen Körperstellen, Vergrößerung der Tonsillen und Zungengrundpapillen, also ein leichter Status lymphaticus.

Bei genauer Untersuchung lassen sich ferner in einer großen Anzahl der Tetaniefälle leichtere oder schwerere Störungen in der Funktion des Magendarmtraktus finden. Wir können in dieser Beziehung zwei Kategorien von Fällen unterscheiden. Bei der einen entwickelt sich die Tetanie bei Individuen, die schon seit längerer Zeit an Magen- oder Darmleiden erkrankt sind, besonders an solchen, die zu hochgradiger Stauung des Magen- oder Darminhaltes führen. Auf diese Gruppe von Fällen komme ich ausführlicher bei Besprechung der einzelnen Formen der Tetanie zurück. Bei der zweiten Kategorie treten die Magen-Darmstörungen mit oder nach dem Ausbruch der Tetanie auf. Kahn und ich haben über zahlreiche derartige Fälle berichtet. Von solchen Störungen möchte ich erwähnen: Einmal eine gewisse Übererregbarkeit, die sich in den Versuchen mit Pilokarpin, wie schon vorhin erwähnt, in einer abnorm starken Erschlaffung des Magens und in sehr starker Schichtung des Mageninhaltes ev. auch in Stuhldrang und Diarrhöen dokumentierte. Ferner in Erscheinungen gesteigerter Sekretion der Magen- oder Darmdrüsen. In einzelnen Fällen finden sich z. B. leichte Grade von Hyperchlorhydrie, wie sie schon von Jonas und Rudinger beschrieben wurden. Auch die so häufig von uns beobachteten Diarrhöen können auf gesteigerten Sekretionsvorgängen im Darmtraktus beruhen. In manchen Fällen wurde der Ausbruch der Tetanie mit Erbrechen oder Diarrhöen eingeleitet.

Als Beispiele führe ich folgende Fälle an:

Beobachtung XIX: W. A. (Fall VII bei Falta und Kahn), 27jährige Frau aus Wien. Eintritt in die I. Med. Klinik am 16. III. 1909. Mit 16 Jahren starke Chlorose. Periode vom 18. Lebensjahr an regelmäßig. Drei normale Entbindungen. Vor 3 Tagen Erkrankung an heftigen Magenkrämpfen, die mit Fieber, Aufstoßen und Verstopfung verbunden waren. Am nächsten Morgen typische tetanische Krämpfe der oberen Extremitäten, Hände in Geburtshelferstellung. Beugung in den Ellenbogen, Oberarme an den Leib angezogen. Mindestens 6 solcher Krämpfe von je ca. 5 Minuten Dauer. Die Krämpfe waren schmerzhaft. Die galvanische Erregbarkeit war gesteigert. Rasche Genesung.

Noch instruktiver ist der folgende Fall, bei dem die Magenstörung unmittelbar mit dem Einsetzen der tetanischen Krämpfe zusammenfiel.

Beobachtung XX: E. L. (Fall VIII bei Falta und Kahn), 20jährige Frau aus Wien. Eintritt in die I. Med. Klinik am 23. III. 1911. Eine normale Geburt. Jetzige Erkrankung begann vor 6 Tagen mit heftigen Schmerzen im Kreuz und im Unterbauch, mit Erbrechen grüngefärbter Massen von bitterem Geschmack und einem schmerzhaften Krampfanfall in Händen und Beinen. Die Hände waren in typischer Geburtshelferstellung. 2 Tage nachher nochmals heftige Schmerzen im Abdomen mit Erbrechen, darauf wieder typischer Anfall von tetanischen Krämpfen in den oberen Extremitäten und später wiederum Schmerzen im Abdomen von zuckendem Charakter, Temperatur bis 38,0. Indikan stark vermehrt. Rasche Genesung.

In anderen Fällen gesellten sich die Magendarmbeschwerden erst später hinzu und wurden ev. durch eine spätere Exazerbation der Tetanie verschlechtert. Ebenso finden wir, daß bei den Fällen der ersten Kategorie die Magen-Darmstörungen sich in dem Augenblick hochgradig steigern, in dem die Tetanie hinzutritt.

In manchen Fällen sahen wir vor dem Röntgenschirm eine abnorm rasche Entleerung des Magens. In einigen Fällen fand sich im akuten Stadium hochgradiger Pyloruskrampf, der zu akuter Magendilatation führte. Die hierher gehörigen Fälle, die Kahn und ich mitteilten, gehörten allerdings

der ersten Kategorie an, bei ihnen hatten schon früher Magenstörungen bestanden. Es ist wahrscheinlich, daß der Pyloruskrampf durch die Tetanie verstärkt oder daß er in manchen Fällen direkt durch die Tetanie hervorgerufen wurde. Vor kurzem habe ich aber auch einen Fall von typischer Arbeitertetanie mit der gleichen Erscheinung gesehen, den ich folgen lasse.

Beobachtung XXI: B., 17 Jahre alt, Schuhmacher. Eintritt in die Klinik 14. Januar 1913. Erster Anfall von Tetanie im Winter 1911. Die Krämpfe dauerten damals mit Unterbrechungen den ganzen Winter hindurch an, erst im April ver-



Abb. 26. Tetaniegesicht (Beob. XXI).

schwanden sie wieder. Den Sommer hindurch fühlte der Patient sich ganz wohl. vor 2 Tagen traten wieder Krämpfe auf, hauptsächlich in den oberen Extremitäten. dazu Ameisenlaufen, diese Erscheinungen hielten mit wechselnder Intensität bis heute an.

Der Kranke zeigt den typischen weinerlichen Gesichtsausdruck der Tetaniker. Es besteht große Vasomotorenerregbarkeit. Die typischen Tetaniesymptome sind alle vorhanden. Die galvanische Erregbarkeit ist stark erhöht. Die Blutuntersuchung ergibt 6,25 Mill. Erythroc. Es bestehen schmerzhafte Krämpfe hauptsäch-

lich in den oberen Extremitäten, die sich mehrfach während des Tages wiederholen. Temperatur bis 37.5.

18. I. Seit 3 Tagen keine Krampfanfälle mehr, die elektrische Erregbarkeit ist weniger erhöht; im Blut 4,87 Mill. Erythroc. Chvosteksches, Trousseausches Phänomen nicht mehr auslösbar.

23. I. Neuerliche Krämpfe, die Tetaniesymptome sind wieder vorhanden, 5,82 Mill. roter Blutkörperchen.

24. I. Die Röntgenuntersuchung 2 Stunden nach dem Frühstück ergibt einen hochgradig mit Flüssigkeit erfüllten und erweiterten Magen, der bis 3 Querfinger unter den Nabel herabreicht, es besteht verlängerte Austreibungszeit, kurz Zeichen einer Hypersekretion mit Pylorusstenose.

31. I. Chvostek noch positiv, neuerlich Krämpfe, 6,4 Mill. Erythroc.

6. II. Keine Krämpfe mehr, nur noch Parästhesien, Chvostek und Trousseau negativ.

Von jetzt ab klingen die tetanischen Erscheinungen ab, die Zahl der Ery-



Abb. 27. Magenkrampf bei Tetanie.
(Nach Falta und Kahn, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74.)

throc. wird normal (4.5—4,8 Mill), die röntgenologische Untersuchung des Magens, die im Verlauf von 2 Wochen 3 mal vorgenommen wird, ergibt jetzt immer normale Verhältnisse, auch nach einem gewöhnlichen Frühstück wird der Magen röntgenologisch untersucht, er reicht nur bis zu einem 2 Querfinger über dem Nabel gelegenen Punkt. Peristaltik und Austreibungszeit ist normal.

In diesem Fall findet sich also im akuten Stadium der Tetanie ein „Anfall" von Pylorospasmus mit Hypersekretion und konsekutiver Magendilatation. Auch Ibrahim vermutet, daß es im Verlauf der Kindertetanie zu Pylorusspasmen kommen könne.

Besonders bedeutungsvoll für die uns hier interessierende Frage sind zwei Beobachtungen, die Kahn und ich mitgeteilt haben. Ich möchte deshalb auf dieselben hier genauer eingehen. In dem einen Fall, Beobachtung XXII (Fall 18 bei Falta und Kahn) hatte die Röntgenuntersuchung zu einer Zeit, als nur schwache Zeichen von Tetanie bestanden, einen langgestreckten sonst normalen Magen ergeben. Als später während einer akuten Exazerbation der Tetanie untersucht wurde, fand sich eine mächtige Einziehung der großen Kurvatur, vollkommen das Bild eines Sanduhrmagens. (Siehe Abbildung 27.) Die tetanischen Krämpfe nahmen rasch an Intensität ab und nach wenigen Tagen zeigte auch der Magen wieder einen normalen Befund. Für ein Ulcus ventriculi lag in diesem Fall kein Anhaltspunkt vor. In einem zweiten Fall, Beobachtung XXIII (Fall 17 bei Falta und Kahn) fand sich zurzeit einer schweren Exazerbation der Tetanie und zwar während eines Anfalls der Magen

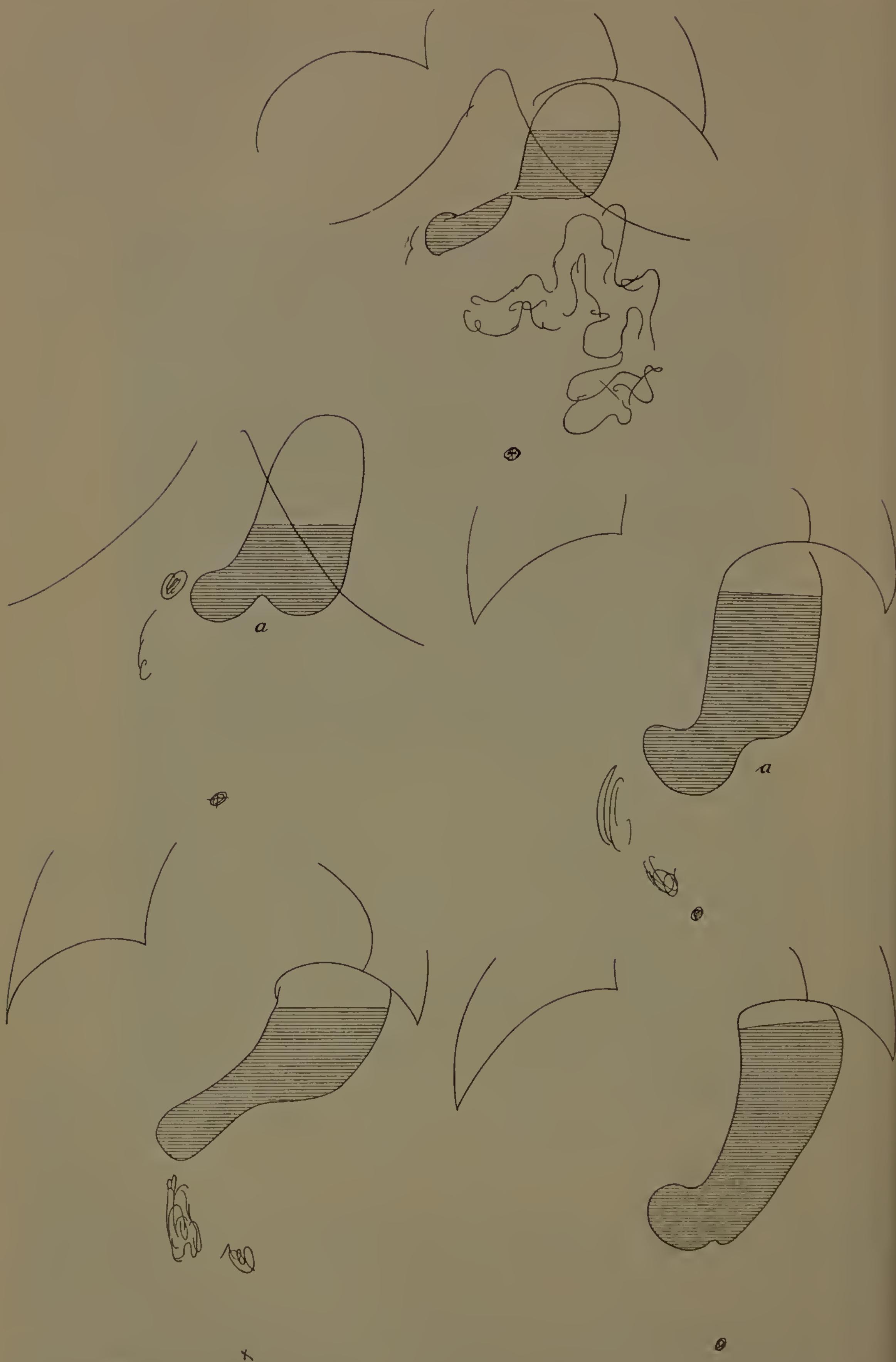


Abb. 28. Magenkrampf bei Tetanie. (Nach Falta u. Kahn, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74.)

röntgenologisch klein, hochgradig kontrahiert, in der Mitte wie ein Sanduhrmagen in zwei Teile geteilt, es bestand Insuffizienz des Pylorus; es fand sich also ein totaler Spasmus des Magens, an dem sich auch die Längsmuskulatur beteiligte. Bei der folgenden Untersuchung trat diese Erscheinung wieder auf, nahm aber zugleich mit dem Abklingen der Tetanie allmählich an Intensität ab und später, als die Tetanie vollkommen verschwunden war, zeigte der Magen röntgenologisch ein vollkommen normales Verhalten. (Siehe Abbildung 28). Wir haben diese Erscheinungen als tetanische Krampfzustände gedeutet.

Auch bei der thyreopriven Tetanie der Tiere beobachtete ich einige Male, daß der Krampf mit Erbrechen und Stuhlgang eingeleitet wurde.

Alle angeführten Beobachtungen weisen darauf hin, daß der Magendarmtraktus im akuten Stadium der Tetanie Symptome gesteigerter Erregbarkeit und eines gesteigerten Tonus, welch letztere sich bis zu Krampfzuständen steigern können, aufweisen kann. Dazu gesellen sich noch gesteigerte Sekretionsvorgänge.

Ibrahim beschreibt ferner bei einem Fall von Säuglingstetanie Krampf des Sphinkters der Blase, der zu hochgradiger Harnverhaltung führte, und erwähnt ähnliche Beobachtungen von Sachs, Escherich und Hagenbach-Burckhardt. Früher hat schon v. Frankl-Hochwart Harnretention bei Tetanie der Erwachsenen beobachtet. Ferner vermutet Ibrahim auch Beteiligung des Sphinkter ani an den tetanischen Krämpfen, da er bei der Säuglingstetanie oft intensive Gasauftreibung des Abdomens (Colica flatulenta) beobachtete. Nach Einführung eines Darmrohrs entleerten sich große Mengen von Gas oder es kam auch spontan zu einer „explosionsartigen Entleerung von Flatus mit häufigen klonischen Zuckungen der Bauchmuskeln“. Auch Koeppe hatte schon, wie Ibrahim angibt, angenommn, daß sich die glatte Muskulatur des inneren Sphinkters ebenso wie der Sphinker externus des Rektums im eklamptischen Anfall kontrahiert.

Endlich seien noch die Störungen der Wärmeregulation erwähnt. Bei parathyreopriven Hunden finden sich sehr häufig Temperatursteigerungen im Anfall; bei sehr intensiven Krämpfen haben wir mehrfach sogar hyperpyretische Werte beobachtet. Auch bei der menschlichen Tetanie kommen solche Störungen der Wärmeregulation vor. Im anfallsfreien Intervall ist die Körpertemperatur, wie schon v. Jaksch und v. Frankl-Hochwart hervorheben, oft abnorm tief eingestellt. In akuten Fällen sah v. Jaksch unter 35 Beobachtungen 9 mal mehr oder weniger hohes Fieber im Beginn der Erkrankung. Die Beobachtungen von Kahn und mir stimmen damit überein. Wir sahen im akuten Stadium häufig Temperaturen bis 37,8, in einem Fall sogar bis 38,5, ohne daß die genaue Untersuchung irgend einen Anhaltspunkt für eine außerhalb der Tetanie liegende Ursache der Temperaturerhöhung ergab. Später nach Abklingen der tetanischen Erscheinungen stellte sich die Temperatur regelmäßig auf völlig normale oder leicht subnormale Werte ein. In einzelnen Fällen fanden wir im akuten Stadium auch vorübergehende Temperatursteigerungen nach Injektion von Substanzen (Antithyreoidin Möbius Pituitrinum glandulare von Parke Davis), welche sonst kein Fieber zu erzeugen pflegen. Es weist dies auf eine besondere Labilität der Wärmeregulation hin. Man könnte versucht sein, die Temperatursteigerung im Sinne jener Autoren zu deuten, welche die idiopathische Tetanie als Infektionskrankheit auffassen. Die Tatsache, daß sie sich bei der experimentellen parathyreopriven Tetanie noch im viel höheren Grade finden, hat Kahn und mir die Annahme wahrscheinlich erscheinen lassen, daß sie nur der Ausdruck von Erregungszuständen der vegetativen Nerven sei.

Fassen wir nochmals alle Beobachtungen, welche an den vegetativen

Organen erhoben werden können, zusammen, so geht daraus hervor, daß im akuten Stadium der Tetanie die Übererregbarkeit resp. die abnormen Erregungszustände sich durchaus nicht auf das Zentralnervensystem und auf die peripheren Nerven beschränken, sondern daß sich auch das vegetative Nervensystem daran beteiligt. Mit dem Abklingen des akuten tetanischen Zustandes tritt auch der Erregungszustand der vegetativen Nerven allmählich zurück.

Auch der Stoffwechsel zeigt bei der Tetanie Veränderungen.

Störungen im Kohlehydratstoffwechsel sind bei tetanischen Hunden nahezu regelmäßig. Zuerst nur einige Bemerkungen über die glykosurische Wirkung des Adrenalins bei der Tetanie. Bei schilddrüsenlosen Hunden ist die glykosurische Wirkung des Adrenalins bekanntlich herabgesetzt. Bei Hunden, denen bloß die Epithelkörperchen entfernt werden, ist sie meist erhöht, wofern nicht durch die Injektion ein te anischer Krampf ausgelöst wird (Eppinger, Falta und Rudinger). Bei der idiopathischen menschlichen Tetanie fanden Rudinger und ich im akuten Stadium nach Adrenalininjektion nie Glykosurie, hingegen, wie schon früher erwähnt, fast immer eine starke Reaktion des kardiovaskulären Apparates. Diese Dissoziation der Adrenalinwirkung dürfte ihren Grund hauptsächlich in der Steigerung des Zuckerverbrauchs durch die enorme Gefäßkonstriktion und ev. in dem durch die Injektion ausgelösten Anfall haben. Im abklingenden Stadium der Tetanie fanden wir hingegen häufig deutliche glykosurische Wirkung des Adrenalins.

Bei parathyreopriven Hunden findet sich die Assimilationsgrenze für Traubenzucker regelmäßig herabgesetzt. Falkenberg und R. Hirsch, ferner Frank P. Underhill und Tadasu Saiki hatten dies nach Thyreoparathyreoidektomie gefunden und auf den Ausfall der Schilddrüse bezogen. Dieser führt aber zu einer Erhöhung der Toleranzgrenze. Die Glykosurie nach Thyreoparathyreoidektomie bezieht sich nach den Untersuchungen von Eppinger, Rudinger und mir auf den Ausfall der Epithelkörperchen. Bei einem nahezu völlig Epithelkörperchen-ektomierten Hund sahen wir bei reichlich amylumhaltiger Kost sogar größere Mengen von Zucker längere Zeit im Harn auftreten. Nach der Exstirpation des Pankreas und dreier Epithelkörperchen sahen wir in mehreren Versuchen einen höheren Quotienten D : N als nach Exstirpation des Pankreas allein. Beim tetaniekranken Menschen fanden wir niemals Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker, doch konnten Kahn und ich eine Beobachtung beibringen, die zeigt, daß auch beim Menschen die Insuffizienz der Epithelkörperchenfunktion einen indirekten Einfluß auf die Funktion des Pankreas ausübt. Bei einem mit Tetanie komplizierten Falle von Morbus Basedowi ergab die Prüfung auf alimentäre Glykosurie unmittelbar nach einem heftigen tetanischen Anfall 4,1 g Zucker. Später, als die akute Tetanie abgeklungen war, fielen mehrere Prüfungen auf alimentäre Glykosurie negativ aus. In der Literatur findet sich nur eine Angabe von Miller, der in einem Fall von Tetanie transitorische Glykosurie beobachtete.

Den Eiweißumsatz sahen MacCallum und Vögtlin und auch wir bei Epithelkörperchenektomierten Hunden beträchtlich gesteigert. Bei tetaniekranken Menschen liegen derartige Untersuchungen noch nicht vor. Auch Störungen des intermediären Eiweißstoffwechsels sind regelmäßig. Mac Callum und Vögtlin fanden bei thyreoparathyreopriven Hunden Steigerung der Ammoniakausscheidung im Harn und des Quotienten $\frac{NH_3N}{N}$, ferner vermehrte Kreatininausscheidung. Bei der idiopathischen menschlichen Tetanie fanden Kahn und ich im akuten Stadium die NH_3-Ausscheidung meist relativ und absolut vermehrt. Die Aminosäurenfraktion war meist normal, hingegen war der Pep-

tid-N in allen unseren Versuchen oft sogar beträchtlich vermehrt. Zufuhr von Glykokoll erhöhte diese Werte meist nur unwesentlich, unmittelbar nach Abklingen der akuten Tetanie waren die Werte für den Peptid-N meist noch hoch, aber deutlich niedriger als im akuten Stadium, oder sie waren bereits wieder normal geworden. Auch die Erhöhung der NH_3-Werte kann anscheinend das akute Stadium noch eine Zeitlang überdauern. Die geschilderten Befunde unterscheiden sich von denen bei Leberschädigungen darin, daß bei diesen der Aminosäuren-N gewöhnlich ebenso oder noch stärker erhöht ist als der Peptid-N, ferner durch die fast regelmäßig auftretende Steigerung dieser Faktoren nach Glykokollfütterung. Vielleicht sind diese Störungen des intermediären Stoffwechsels bei der Tetanie der Ausdruck nervöser Übererregungszustände in der Leber.

Systematische Untersuchungen über den Gaswechsel bei der Tetanie liegen bisher nicht vor. Daß der Kalorienumsatz im akuten Stadium und besonders im schweren Anfall hochgradig gesteigert ist, bedarf kaum einer speziellen Untersuchung. Interessanter wäre die Untersuchung des Grundumsatzes bei der chronischen Tetanie. Partiell Epithelkörperchen-ektomierte Tiere verfallen oft einer schweren Kachexie, auch bei der idiopathischen menschlichen Tetanie stellen sich später oft kachektische Erscheinungen ein (v. Frankl-Hochwart). Die Fälle von rezidivierender Tetanie, die Kahn und ich beobachteten, boten fast alle mehr oder weniger deutliche Zeichen der Kachexie dar (siehe später die Beziehungen zur Schilddrüse). Hier muß eine tiefgreifende Störung des Stoffwechsels vorliegen, wie schon von Segale und anderen betont wurde.

Viel studiert wurde das Verhalten des Kalziumstoffwechsels bei der Tetanie. Anregend hiefür waren die Beobachtungen von Sabbatani und Loeb. Sabbatani fand, daß Applikation von Kalziumsalzen auf die Hirnoberfläche die Erregbarkeit herabsetzt, Applikation von Natronsalzen sie steigert, Loeb, daß kalziumfällende Mittel die Erregbarkeit der Nerven erhöhen. Dies gilt auch für die vegetativen Nerven (R. Chiari und A. Fröhlich). Mac Callum und Vögtlin ebenso wie Parhon und Orechie haben versucht, durch subkutane oder perorale Einverleibung von Kalk bei Epithelkörperchen-ektomierten Hunden die tetanischen Krämpfe günstig zu beeinflussen. Magnesiumsalze wirkten direkt ähnlich wie die Kalziumsalze, zeigen aber stark toxische Nebenwirkungen. Kaliumsalze steigerten die Erregung. Quest hatte schon vorher angegeben, daß das Gehirn der Neugeborenen, das verhältnismäßig wenig erregbar ist, sehr kalziumreich ist; später nimmt der Gehalt des Gehirns an Kalzium ab. Er gibt ferner an, das kalziumarme Nahrung die Tiere übererregbar macht und daß das Gehirn von an Tetanie verstorbenen Kindern sehr kalziumarm ist. Mac Callum und Vögtlin fanden den Kalkgehalt des Gehirnes Epithelkörperchen-ektomierter Hunde erniedrigt, ebenso den des Blutes. Die Kalkausscheidung durch den Harn und Kot fanden sie vermehrt. Diese letztere Tatsache wurde auch von uns gefunden. Dasselbe beobachtete auch Cattaneo; Neurath, der mittelst der Wrightschen Methode den sog. aktiven Kalk im Blute tetaniekranker Kinder bestimmte, fand hierfür sehr niedrige Werte. Untersuchungen über die Kalkbilanz bei tetaniekranken Kindern ergaben häufig vermehrte Kalkausscheidung. (L. V. Iddo und Sarle u. a). Aschenheim weist neuerdings darauf hin, daß es nicht so sehr auf die absolute Kalkarmut der Gewebe, als auf das Verhältnis von Alkalien zu Erdalkalien ankommt. Bei Kindern, die an Spasmophilie zugrunde gegangen waren, fand er ebenso wie bei Epithelkörperchen-ektomierten Hunden diesen Quotienten wesentlich gesteigert. Zu ähnlichen Anschauungen sind auch Finkelstein und Rosenstern gelangt. Nach Rosenstern soll Kochsalzdarreichung bei Säuglingen anodische Übererregbarkeit, ja Laryngospasmus hervorrufen.

Experimentelle Untersuchungen zeigen auch, daß die Funktion der Epithel-

körperchen die Knochenbildung beeinflußt. Morel und Canal fanden die Heilung der Frakturen bei Epithelkörperchen-ektomierten Tieren verzögert und die Kallusbildung verlangsamt. Erdheim zeigte, daß ein solcher Kallus auffallend kalziumarm ist. Leopold und v. Reuß fanden das Skelett jugendlicher parathyreopriver Ratten kalkärmer als das der Kontrolltiere. Auf einen Kalkverlust bei Epithelkörpercheninsuffizienz deuten auch die Befunde von Schüller hin, daß die Knochen bei der chronischen Tetanie im Röntgenbild eine eigentümliche Rarefizierung der Bälkchen und hochgradige Atrophie zeigen, eine Beobachtung, die wir in fast allen daraufhin untersuchten Fällen bestätigen konnten. Wir fanden dies allerdings auch in einigen Fällen, die nie Tetanie gehabt hatten.

Fassen wir das, was über den Stoffwechsel gesagt wurde, zusammen: im akuten Stadium der Tetanie besteht eine beträchtliche Steigerung des Stoffwechsels, die sich auf sehr viele Faktoren desselben bezieht. Als höchst wahrscheinlich können wir nicht nur bei der experimentellen sondern auch bei der menschlichen Tetanie annehmen: vermehrte Eiweißeinschmelzung mit Störung im intermediären Eiweißabbau, gesteigerten Kohlehydratumsatz, gesteigerte Kalorienproduktion, wahrscheinlich auch gesteigerte Kalziumausscheidung. Ein Teil dieser Veränderungen des Stoffwechsels dürfte wohl auf der gesteigerten Erregung im vegetativen Nervensystem beruhen. Auch im chronischen Stadium der Tetanie sind Stoffwechselveränderungen zu erwarten, die sich heute noch nicht definieren lassen.

Die **trophischen Störungen** bei der Tetanie betreffen ausschließlich ektodermale Gebilde: Haare, Nägel, Haut, Zahnschmelz und Ziliarepithel. Bei chronischer Tetanie findet man sehr häufig Angaben über sehr schütteren Haarwuchs (Hoffmann, v. Frankl-Hochwart u. a.). Eine akute Exazerbation kann sich mit raschem Haarausfall einleiten. Adler und Thaler sehen in ihren Experimenten an Hunden den akuten Haarausfall direkt als prämonitorisches Symptom der Tetanie an.

Auch Pfeiffer und Meier betrachten den bei ektomierten Tieren zu beobachtenden Haarausfall als direktes Tetaniesymptom. Spiegler fand in einem Falle von chronischer Tetanie, daß die schütteren und sehr dünnen Haare an der Spitze gespalten waren (Trichorhexis). Auch die Nägel zeigen häufig trophische Störungen; sie werden brüchig, es kann auch völlige Nekrose auftreten, welche zu Abstoßung der Nägel führt; nach Abklingen des akuten Stadiums tritt aber wieder rascher Ersatz ein. Bei einem neuerlichen Anfall kann sich dieser Vorgang wiederholen. Über einen instruktiven Fall berichtete Hoffmann: Eine Frau hatte fünf normale Geburten durchgemacht. Nach der fünften Schwangerschaft kam es zur Tetanie mit deutlichem Ödem der Hände. Die Fingernägel fielen ab. Ein Jahr später rezidivierte die Tetanie. Dabei fielen die Haare aus. Nach einem Jahr neuerliche Gravidität und Tetanie, nach der Geburt wieder trophische Veränderungen der Fingernägel. Nach $^{1}/_{2}$ Jahr gleichzeitig mit neuerlicher Gravidität wieder Tetanie und damit Verlust von Nägeln und Haaren. — Bei der Kindertetanie scheint Ausfallen der Fingernägel sehr selten zu sein. Pineles fand in der Literatur nur eine Beobachtung von Hoffmann bei einem $3^{1}/_{2}$jährigen Kind.

Die Haut des Gesichts und der Extremitäten zeigt in akuten Fällen meist ein gedunsenes Aussehen (Angiospasmus? vergl. früher). Das Gesicht bekommt dadurch oft einen eigentümlich weinerlichen Ausdruck.

Pigmentierungen der Haut sind seltener. Kocher gibt an, daß nach Totalexzision der Schilddrüse beim Menschen, wenn die Tetaniesymptome vor-

herrschen, sich starke Pigmentierungen bis zur Bronzehaut entwickeln können.

Von größtem Interesse ist die Kataraktbildung. Schon Meinert hat einen Fall von Star bei Tetanie beobachtet. Die ersten genauen Untersuchungen stammen von Peters. Wichtige Beiträge lieferten Erdheim, Pineles, Zirm, Sperber, Bartels, v. Frankl-Hochwart, Schönborn u. a. Die Tetaniekatarakt zeichnet sich durch sehr rasche Entstehung aus. Sie findet sich garnicht selten bei Kindern. Besonders häufig wurde sie bei der Graviditätstetanie der Frauen im Alter von 18—40 Jahren von Zirm und Sperber beobachtet. Bei jugendlichen Individuen tritt sie häufiger als Kernstar, bei älteren als Kortikalstar auf. Peters wies zuerst nach, daß die Starbildung durch degenerative Veränderungen im Ziliarepithel erfolgt. Dadurch würde die molekulare Konzentration des Kammerwassers verändert und dadurch die Linse geschädigt. Erdheim hat den Tetaniestar zuerst durch Ektomie bei Ratten erzeugt. Pineles verdanken wir den Hinweis, daß die Starbildung bei allen Formen der Tetanie vorkomme.

Hanke fand bei der histologischen Untersuchung des Bulbus eines 49jähr. Mannes, der an chronischer Tetanie und Katarakt gelitten hatte, Neuritis optica und eine eigentümliche Degeneration des Pigmentepithels der Irishinterfläche, ähnlich wie man sie bei Diabetes mellitus beobachtet hat. Pineles hatte schon früher dem Umstand, daß Starbildung sowohl bei Tetanie wie bei Diabetes mellitus vorkomme, theoretischen Wert beigelegt.

Neueren Datums sind die Untersuchungen über die Störung der Zahnbildung. Erdheim beobachtete zuerst, daß bei Ratten 1½—2½ Monate nach der Operation an der Vorderfläche der Nagezähne opake Flecken auftreten, welche mit dem Wachstum der Zähne allmählich gegen die Spitze zu vorrücken. Der Zahn bricht an dieser Stelle entweder ab oder der Schmelzdefekt heilt mit Hinterlassung einer seichten Grube aus. Der Zahn kann auch schon in der Alveole abbrechen, dann kommt es zur Vereiterung derselben. Erdheim beobachtete auch mangelhafte Verkalkung des Dentins. Schon die kurzdauernde Sistierung der Epithelkörperchenfunktion bei Autotransplantation der Epithelkörperchen genügt, um einen kalkarmen Streifen im Dentin bei jugendlichen Ratten entstehen zu lassen. Ein besonderes klinisches Interesse haben die Studien Erdheims durch die Untersuchungen Fleischmanns erhalten. Dieser vertritt die Ansicht, daß die häufig zu beobachtenden Schmelzdefekte nicht, wie man früher annahm, auf Rachitis sondern auf Tetanie zurückzuführen seien. Er weist auf das Mißverhältnis zwischen der Häufigkeit der Rachitis und der Schmelzhypoplasie hin. Bei der Rachitis finden sich regelmäßig Veränderungen im Dentin der Zähne, bei der Tetanie aber regelmäßig Schmelzhypoplasien, welche zur Bildung horizontal verlaufender Querflächen führen. Exazerbiert die Tetanie mehrmals, so finden sich mehrfache Furchen übereinander. Fleischmann untersuchte 10 Kinder, die Tetanie durchgemacht hatten, und fand bei allen die erwähnte Schmelzhypoplasie und zwar waren diese immer nur an jenen Zähnen vorhanden, die zurzeit der Erkrankung eben in Entwicklung gestanden sind. Nun hatten fast alle diese Kinder auch Rachitis gehabt. Fleischmann weist aber darauf hin, daß die Rachitis viel länger dauert als die Tetanie und ihren Höhepunkt viel später erreicht. Fleischmann sieht auch in der Angabe von Fuchs, daß bei Kindern mit Schichtstar sich fast regelmäßig auch Schmelzhypoplasien finden, eine Stütze seiner Anschauung. Bei Individuen mit Schmelzhypoplasie, bei denen von einer durchgemachten Tetanie nichts bekannt ist, könne vielleicht in der ersten Kindheit ein latenter tetanischer Zustand bestanden haben. Sehr überzeugend ist eine Beobachtung von Spiegler bei einem Fall von rezidivierender Tetanie, die durch 8 Jahre in jedem Frühjahr

auftrat. Hier war bekannt, daß die Tetanie erst am Ende des zweiten Lebensjahres eingesetzt hatte. Alle Zähne, deren Krone zu dieser Zeit schon gebildet sein mußte, waren normal, während die Zähne mit späterer Entwicklungsperiode der Krone Schmelzdefekte aufwiesen. Einen ganz ähnlichen Fall beobachteten Kahn und ich (Beobachtung XXIII). Hier fanden sich an den Eck- und Schneidezähnen mehrfache in horizontalen Reihen stehende punktförmige Schmelzdefekte; an den Molaren waren die oberen Partien zum Teil abgebrochen. Von seiten der Mutter der Patientin wurde bestimmt angegeben, daß dieser schon im ersten, besonders aber im zweiten und dritten Lebensjahr Stimmritzenkrämpfe und Krämpfe in den Händen gehabt habe, während sich erst im dritten Lebensjahr eine schwere Rachitis hinzugesellte.

Die folgende Abbildung zeigt die Schmelzdefekte bei einem anderen von uns beobachteten Fall.



Abb. 29. Defekt im Zahnschmelz bei Tetanie.

Der Zusammenhang zwischen Tetanie und Schmelzdefekt ist nach alledem wohl sicherstehend; die Möglichkeit, daß Schmelzdefekte auch durch andere Ursachen entstehen können, möchte ich noch offen lassen.

Vielleicht ist auch eine die Tetanie begleitende Konjunktivitis als trophische Störung aufzufassen. De Quervain beobachtete, daß parathyreoprive Hunde sehr häufig an starker Konjunktivitis leiden. Ich habe dies bei Epithelkörperchen ektomierten Hunden und Katzen fast regelmäßig gesehen. In dem vorhin erwähnten Fall (Beobachtung XXIII) fiel es auf, daß die Konjunktivitis mit der Verschlechterung der Tetanie regelmäßig exazerbierte.

Noch einige Worte über die Wachstumsstörung bei der Tetanie. Schüller untersuchte fünf Fälle von Rachitis tarda und fand neben ausgesprochenem Chvostekschen Phänomen Zurückbleiben im Wachstum, verzögerte Ossifikation und Dentition und hochgradige Knochenatrophie; letztere fand sich auch in einem genauer untersuchten Fall der chronisch rezidivierenden Form der Tetanie, ferner bei drei jugendlichen Fällen von Arbeitertetanie, hingegen zeigten ein Fall von Tetanie nach Strumektomie und mehrere Fälle von Maternitätstetanie normale Verhältnisse. Schüller weist darauf hin, daß sich Tetanie auch mit Osteomalazie kombinieren könne und glaubt, daß Tetanie vor Abschluß des Knochenwachstums rachitische Veränderungen, nach Abschluß desselben Osteomalazie erzeuge. Eine ähnliche Anschauung vertritt Erdheim auf Grund histologischer Untersuchungen des Skelettes und besonders der

Kallusbildung bei Ratten nach Epithelkörperchenektomie. Kassowitz hatte schon früher einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Rachitis und Tetanie angenommen.

Dieser Ansicht möchte ich nicht beipflichten. Es ist zu erwarten, daß hochgradiger und besonders langdauernder Ausfall der Epithelkörperchenfunktion im jugendlichen Alter zu Störungen im Knochenwachstum führt. Auch wir haben einzelne Fälle von chronisch rezidivierender Tetanie gesehen, die auffallend klein waren und verspäteten Epiphysenschluß zeigten. Mit echter Rachitis hat diese Störung aber sicher nichts zu tun. Es ist manchmal gewiß schwierig, dies auseinander zu halten, da die Kombination von Rachitis und Tetanie außerordentlich häufig ist: nach Escherich sind nicht weniger als 80—90 % aller kindlichen Tetanien auch an Rachitis erkrankt, doch gibt es sicher Fälle von Tetanie ohne Rachitis und vor allem bildet unter der ungeheueren Zahl von Rachitiker die Kombination mit Tetanie nur einen geringen Prozentsatz. Auch die von Schüller beschriebene Rarifikation der Knochenbälkchen ist für eine überstandene Tetanie nicht charakteristisch, da wir, wie schon oben erwähnt, sie auch bei Nichttetanikern gefunden haben. Auch die experimentellen Erfahrungen sprechen gegen einen direkten Zusammenhang von Rachitis und Tetanie. Iselin beobachtete bei ektomierten Ratten Zurückbleiben im Wachstum; ähnliche Beobachtungen sind schon von Jeandelize, von Moussu und von Vassale und Generali auch bei anderen Tiergattungen gemacht worden. Die Tiere Iselins blieben aber proportioniert und zeigten keine Knochenverbildungen.

Auch einen direkten Zusammenhang der Tetanie mit Osteomalazie möchte ich ablehnen. Die Zahl der Fälle von Kombination beider Krankheiten ist nicht groß. Blačiček, Weber, E. Freund, Schultze, Heeker haben solche Beobachtungen mitgeteilt. Eine Ausnahme in dieser Beziehung macht nur die bemerkenswerte Mitteilung von Krajewska aus Bosnien; sie fand bei 150 Fällen von Osteomalazie nicht weniger als 48 mal Tetanie, diese zeigte sich hauptsächlich zur Tetaniezeit. Alle 48 Fälle betrafen Puerperae.

Als ein zur chronischen Tetanie gehöriges Symptom läßt sich daher wohl höchstens die Rarefizierung der Knochenbälkchen und die Atrophie ansehen. Daß durch eine seit frühester Jugend bestehende chronische Tetanie die Entwicklung des ganzen Körpers geschädigt wird, zeigen die Statistiken neuerer Zeit. Besonders häufig sind Störungen in der Sprachentwicklung und Intelligenz. (Siehe Prognose.) Die Entwicklung der Keimdrüsen scheint nicht Schaden zu leiden, in vereinzelten Fällen konnten wir wenigstens kein Zurückbleiben der genitalen Entwicklung beobachten, obwohl in frühester Jugend oder gerade in der Pubertätszeit durch viele Jahre hindurch tetanische Krämpfe bestanden hatten.

Die Symptomatologie der Tetanie wäre nicht erschöpft, wenn ich nicht einer Reihe von Symptomen Erwähnung tun würde, welche auf Funktionsstörung anderer Blutdrüsen beruhen, sehr häufig aber mit der Tetanie kombiniert sind.

Kocher gibt wie schon oben erwähnt an, daß nach Totalexstirpation der Schilddrüse beim Menschen in Fällen, in denen Tetaniesymptome stark hervortreten, sich starke Pigmentierungen bis zur Bronzehaut entwickeln können. Wahrscheinlich ist die Tätigkeit des chromaffinen Gewebes bei solchen chronisch kachektischen Zuständen herabgesetzt. Am häufigsten sind Symptome, welche auf Funktionsänderung der Schilddrüse beruhen. Garnicht so selten finden sich bei der chronischen Tetanie leichte myxödematöse Symptome. v. Frankl-Hochwart fand sie bei der Revision seiner Tetaniefälle unter 26 Fällen nicht weniger als 13 mal. Wir beobachteten diese Kombination ein-

mal. Mit diesen bei chronischer Tetanie vorkommenden myxödematösen Veränderungen der Haut ist die früher geschilderte Gedunsenheit des Gesichts und das im akuten Stadium auftretende Ödem der Handrücken, welche Phänomene wohl als angiospastisch zu deuten sind, nicht zu verwechseln.

Eine neue, klinisch nicht weniger bedeutsame Beobachtung haben Kahn und ich mitgeteilt. Wir sahen bei einer Reihe unserer Fälle im akuten Stadium der Tetanie oder im Anschluß an dasselbe sich eine leichte Hyperthyreose entwickeln. Besonders waren es Tachykardie, Kopfschmerzen, leichter Temperaturanstieg, Zunahme des Blutdruckgefälles, Schweiße, leichter Tremor und leichte diffuse Vergrößerung der Schilddrüse. Der Zusammenhang zwischen unseren Beobachtungen und denen v. Frankl-Hochwarts dürfte wohl so sein, daß bei manchen Tetaniefällen im Anschluß an das akute Stadium oder an eine spätere akute Exazerbation eine Steigerung der Schilddrüsentätigkeit ja sogar wahrnehmbare Schilddrüsenvergrößerung eintritt und daß sich dann später im Stadium der chronischen Tetanie ein leichter Grad von Schilddrüseninsuffizienz entwickelt (siehe später die idiopathische Form der Tetanie).

Pathogenese der Tetanie.

Es scheint mir zweckmäßig, zuerst eingehend die Pathogenese der parathyreopriven Tetanie zu erörtern; ich will dann später bei Besprechung der einzelnen Tetanieformen auf die Ätiologie derselben zu sprechen kommen.

Wie ich schon eingangs erwähnt habe, können wir heute als völlig gesichert betrachten, daß die experimentelle Tetanie auf den Verlust resp. auf hochgradige Schädigung der Epithelkörperchen zurückzuführen ist. Es gilt dies für alle Tierarten. Allerdings ist der Verlauf der Tetanie bei verschiedenen Tierarten ein verschiedener. Bei manchen tritt nach Totalexstirpation aller Epithelkörperchen eine akute Tetanie auf, die in kurzer Zeit zum Tode führt, bei anderen z. B. bei Affen ist der Verlauf chronisch. Führt nun der vollständige Verlust der Epithelkörperchen immer zur Tetanie?

Hier ist zu erwähnen, daß alle Autoren darin übereinstimmen, daß ältere Tiere den Eingriff leichter überstehen als jüngere. Besonders bemerkenswert sind die Untersuchungen von Iselin, welcher fand, daß die jugendlichen Nachkommen partiell ektomierter Ratten gegen die Ektomie besonders empfindlich sind und unter foudroyanten epileptiformen Erscheinungen in wenigen Stunden eingehen. Ferner liegen zahlreiche Angaben vor, daß die gleichzeitige Entfernung von Schilddrüse und Epithelkörperchen besser vertragen wird, als die isolierte Parathyreoidektomie. Es sind an diese Tatsache, die wir in unseren Untersuchungen ebenfalls bestätigen konnten, viele Hypothesen geknüpft worden. Am natürlichsten scheint mir die Vorstellung, daß durch die gleichzeitige Exstirpation der Schilddrüse der Stoffwechsel und damit auch die Erregbarkeit des gesamten Nervensystems herabgesetzt wird, wodurch der Ausfall der Epithelkörperchenfunktion in seinen Wirkungen abgeschwächt wird. Wir wissen ja andererseits, daß Eingriffe der verschiedensten Art und Zustände, welche größere Anforderungen an den Stoffwechsel und das Nervensystem stellen, den Ausbruch der Tetanie beschleunigen resp. die latente Form in die akute übergehen lassen. Wenn wir daher auch anerkennen, daß mannigfache Einflüsse den Verlauf und die Akuität des Prozesses modifizieren, so ist wohl anzunehmen, daß der vollständige Verlust aller Epithelkörperchen bei allen Tiergattungen unter den Erscheinungen einer akuten oder mehr chronischen Tetanie zum Tode führt, daß also der Verlust der Epithelkörperchenfunktion mit einer längeren Fortdauer des Lebens unvereinbar ist. Ich möchte mich in

dieser Annahme durch die ganz vereinzelten gegenteiligen Angaben vorderhand nicht beirren lassen. Haberfeld und Schilder geben an, daß Kaninchen, denen sie zuerst die vier Epithelkörperchen und später die Thymusdrüse mit den akzessorischen Epithelkörperchen exstirpierten, am Leben blieben. Lückenlose Serienschnitte ergaben das Fehlen jeglichen Epithelkörperchengewebes. Wiener behauptet sogar, daß von 45 Tieren mit totaler Ektomie 20 % keine Erscheinungen von Tetanie zeigten. In den zahlreichen eigenen Versuchen an Hunden, Kaninchen und Katzen habe ich niemals ein Überleben der Tiere gesehen. Auch Biedl, Hagenbach u. a. vertreten die Ansicht von der unbedingt lebenswichtigen Funktion der Epithelkörperchen. Ich möchte, solange nicht noch weitere Angaben vorliegen, doch noch die Möglichkeit offen lassen, daß in den erwähnten Versuchen von Haberfeld und Schilder und Wiener akzessorische Epithelkörperchen dem Nachweis entgangen sind.

Über den Mechanismus der Epithelkörperchenfunktion sind zahlreiche Meinungen verfochten worden. Ganz im Vordergrund steht die Ansicht von der entgiftenden Funktion. Die Epithelkörperchen sollen ein Hormon an die Blutbahn abgeben, welches im Körper entstehende Gifte unschädlich macht. Ursprünglich hat man die Schilddrüse als das giftbereitende Organ aufgefaßt (Vassale und Generali). Später wurde von Pineles, Pfeiffer und Meyer, Ceni und Besta, Berkeley und Beebe und in neuerer Zeit besonders von Wiener von der Schilddrüse abgesehen und angenommen, daß im Körper tetaniekranker Tiere ein spezifisches oder ein sonst im Stoffwechsel entstehendes Gift kreise. Es ist mir unmöglich auf die zahlreichen Versuche, welche zur Festigung dieser Hypothesen angestellt wurden, näher einzugehen. Ich möchte nur die wichtigsten erwähnen. Pfeiffer und Meyer geben an, im Serum von 17 in Agone befindlichen tetanischen Hunden 6 mal ein toxisches Prinzip nachgewiesen zu haben, welches partiell ektomierte Mäuse schädigte, während das Serum normaler Hunde immer wirkungslos war. Die Tatsache, daß tetaniekranke Tiere gegen die verschiedensten Eingriffe sehr empfindlich sind, gebietet diesen Versuchen gegenüber große Skepsis. Ceni und Besta haben versucht, ein Immunserum herzustellen, indem sie das Serum total ektomierter Hunde Kaninchen und Ziegen injizierten und deren Serum wieder tetanischen Hunden einverleibten. Sie wollen damit die akuten Erscheinungen fast regelmäßig kupiert haben, doch blieb keines der Tiere am Leben. Eine ähnliche Versuchsanordnung hat H. Wiener eingeschlagen, nur daß er ausschließlich sowohl zur Immunisierung wie zur Behandlung Katzen verwendete. Bei einigen Tieren (nicht bei allen) soll es gelungen sein, die Tetaniesymptome dauernd zu beseitigen. Die restierende Schilddrüse dieser Tiere wurde mikroskopisch untersucht und kein Epithelkörperchengewebe gefunden. Die Annahme Wieners, daß bei Katzen keine akzessorischen Epithelkörperchen vorkommen, muß in Anbetracht der Wichtigkeit solcher Versuche erst durch sorgfältige Untersuchungen bewiesen werden. Die Zweifel werden vermehrt durch die Angabe Wieners, daß in einigen Versuchen auch durch Injektion von ganz normalem Serum die Tetaniesymptome dauernd beseitigt wurden.

Die Entgiftungstheorie der Tetanie scheint mir nicht befriedigend, wenn sie auch bisher nicht widerlegt werden kann. Die Annahme einer entgiftenden Funktion hat bisher in der Pathologie aller Blutdrüsen eine große Rolle gespielt. Es scheint mir aber bisher nicht eine einzige Tatsache vorzuliegen, welche diese Annahme strikt beweist. Ebenso wie für andere Blutdrüsen scheint mir auch für die Epithelkörperchen eine andere Annahme möglich, welche zuerst von Rudinger und mir vertreten und dann von Kahn und mir mit einigen Modifikationen weiter ausgebaut wurde.

Die Kardinalsymptome der Tetanie beruhen auf gesteigerter Erregbarkeit

resp. auf abnormen Erregungszuständen des Nervensystems. Über den Sitz der abnormen Erregung läßt sich folgendes sagen: Schon Schiff zeigte, daß bei der Tetanie Zittern und Krämpfe nach Durchschneidung der peripheren Nerven aufhören. Rudinger und ich haben diese Versuche wiederholt und in verschiedener Weise modifiziert. Exstirpierten wir die Epithelkörperchen bei Katzen und durchschnitten gleichzeitig den Nervus ischiadicus unmittelbar bei seinem Austritt aus dem Becken, so trat im Nerven peripher von der Durchschneidungsstelle keine Übererregbarkeit ein, es wurde vielmehr der Nerv allmählich ungefähr in derselben Zeit wie nach der Durchschneidung bei normalen Tieren galvanisch unerregbar[1]). Erzeugten wir aber zuerst durch Ektomie Tetanie und durchschnitten dann, wenn der Nerv bereits übererregbar geworden war, denselben, so hielt die Übererregbarkeit noch einige Zeit an und ging ganz allmählich über einen Zustand normaler Erregbarkeit (mit normalem Zuckungsgesetz!) in den Zustand der Unerregbarkeit über. In einzelnen Versuchen dauerte es bis neun Tage, bis dieser Zustand erreicht war. Wir haben daraus in Anlehnung an frühere Versuche von Fröhlich und Loewi am Nervmuskelpräparat des Oktopoden Eledone moschata geschlossen, daß der Nerv unter normalen Verhältnissen von seinem trophischen Zentrum, der Ganglienzelle, aus mit einer noch unbekannten nicht definierbaren Substanz geladen werde, daß die Abtrennung vom Zentrum zu einem allmählichen Verlust dieser Ladung und zur Degeneration führe und daß bei der Tetanie eine abnorm hohe Ladung der Ganglienzelle resp. von ihr aus des gesamten Neurons vorliege. Biedl hat gegen diese Versuche eingewendet, daß man bei Druck auf einen solchen Nerven unterhalb der Durchschneidungsstelle keinen Muskelkrampf mehr auslösen könne. Bei der Erklärung, die Schlesinger vom Trousseauschen Phänomen gegeben hat (Reflexvorgang durch Reizung sensibler Nerven), ist dies nicht anders zu erwarten. Daß ferner in der betreffenden Extremität keine Muskelkrämpfe mehr auftreten, ist nicht wunderbar, da ja neuerliche Impulse von der sich immer neuladenden Ganglienzelle fehlen.

Weitere Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß eine Verbindung der Ganglienzellen des Rückenmarks mit höher gelegenen Zentren nicht notwendig ist, um die abnorme Ladung der Ganglienzellen bei der Tetanie zu ermöglichen resp. zu erhalten. Schon Munk gab an, daß nach Durchschneidung des Rückenmarks die Spasmen in den gelähmten hinteren Extremitäten weiterdauern; ferner haben Horsley und Lanz nachgewiesen, daß nach Exstirpation der motorischen Rindenfelder der einen Seite die Tetanie an der gekreuzten Körperhälfte bestehen bleibt.

Unsere eigenen Untersuchungen zeigten, daß nach Durchschneidung des Rückenmarks tetaniekranker Tiere die galvanische Übererregbarkeit in den gelähmten hinteren Extremitäten genau so bis zum Tod der Versuchstiere erhalten blieb, wie in den nicht gelähmten vorderen Extremitäten. Wenn Biedl behauptet, daß in den gelähmten Extremitäten zwar einzelne blitzartige Kontrakturen und fibrilläre Muskelzuckungen sichtbar sind, aber jede Spur einer tonischen Starre fehlt, so steht dies mit den Angaben Munks und unseren eigenen in striktem Widerspruch. Wir können überdies auf das bestimmteste versichern, daß wir in einzelnen Fällen an Katzen und Hunden bei völlig durchschnittenem Rückenmark im akuten Anfall die intensivsten Krämpfe in den gelähmten Extremitäten gesehen haben. Überdies wäre das Auftreten solcher Krämpfe gar nicht notwendig. Der exakte Nachweis der galvanischen Übererregbarkeit

[1]) In neueren Untersuchungen findet Mac Callum (Journ. of the Americ. med. Associat 19. p. 319, 1912), daß der periphere Nerv auch übererregbar wird, wenn er vor der Parathyreoidektomie durchschnitten wurde. Eine Erklärung für die Divergenz unserer Beobachtungen kann ich vorderhand nicht finden.

in den Nerven der hinteren Extremitäten, welche sich sogar dann entwickelte, wenn die Rückenmarksdurchschneidung gleichzeitig mit der Epithelkörperchenektomie vorgenommen wurde, beweist mit Sicherheit, daß die Ursache der tetanischen Veränderungen in den Ganglienzellen des Rückenmarks selbst und nicht, wie Mac Callum und Biedl meinen, in höheren Zentren gelegen ist. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die höheren Zentren bei der Tetanie nicht ebenfalls in den Zustand der Übererregbarkeit geraten können und daß der Ablauf der Zuckungen im tetanischen Anfall nicht unter Umständen von höheren Zentren aus mitbeeinflußt wird.

Ebenso wie die motorischen Nerven ihre Übererregbarkeit von der Ganglienzelle aus vermittelt erhalten, können wir dies wohl auch für die sensiblen, sensorischen und vegetativen Nerven annehmen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Neurone verschiedener Ordnung in bestimmter Reihenfolge befallen werden. In den leichtesten Graden der menschlichen Tetanie sind hauptsächlich die Neurone erster Ordnung befallen. Schon das in der Regel bilaterale Auftreten der Spasmen, Krämpfe und Schmerzen weist hier auf das Rückenmark resp. auf die Medulla oblongata als Sitz der Erkrankung hin. Im akuten Stadium ist auch das vegetative Nervensystem immer mitbeteiligt. In den schwereren Fällen pflegen Erscheinungen aufzutreten, die die Mitbeteiligung noch höherer Zentren anzeigen. Zwangsbewegungen weisen auf das Mittelhirn, Gleichgewichtsstörungen auf das Kleinhirn und epileptiforme Konvulsionen auf die Beteiligung der motorischen Rindenfelder und Psychosen auf den Cortex im allgemeinen hin. Einen ähnlichen Gedankengang hat schon 1893 de Quervain, später Ast u. a. verfolgt. Bei Kindern findet man tatsächlich mit zunehmender Intensität ein Aufsteigen vom Rückenmark zum Zerebrum. Überhaupt sind hier die höheren Zentren, wie Escherich hervorhebt, viel häufiger und stärker beteiligt. Die Rückbildung pflegt in umgekehrter Reihenfolge einzutreten.

Ich führe hier die Schlußsätze aus der Arbeit von Kahn und mir wörtlich an: „Bei der Tetanie besteht eine abnorme Erregung der motorischen, sensiblen, sensorischen und vegetativen Ganglienzellen, die sich von hier aus dem ganzen Neuron mitteilt. Es sind hauptsächlich die peripheren Neurone, welche sich in diesem Zustand der Übererregung befinden. Doch können auch die Neurone höherer Ordnung mitbeteiligt sein. Dieser abnorme Zustand äußert sich hauptsächlich in einer erhöhten Erregbarkeit gegen mechanische, elektrische und chemische Reize (latente Tetanie). Doch kann die abnorme Spannung in den Ganglienzellen von selbst oder durch irgend ein auslösendes Moment zu einer erhöhten Erregung in den Erfolgsorganen führen und in tonischen Krämpfen und fibrillären Zuckungen der quergestreiften Muskeln, in Parästhesien, in tonischer Kontraktur glatter Muskeln, in gesteigerten Sekretionsvorgängen usw. manifest werden.

Es findet dadurch eine teilweise Entladung der Ganglienzelle statt, doch anscheinend nie sehr hochgradig, so daß auch nach dem Anfall die Übererregbarkeit noch vorhanden ist. Diese Vorstellung macht uns verständlich, warum irgend ein auslösendes Moment jetzt einen Krampf hervorruft, während es kurze Zeit nachher wirkungslos ist und vielleicht am nächsten Tag wieder einen Krampf erzeugt, und warum auch die spontanen Erregungszustände bei Tetaniekranken so bedeutendem und raschem Wechsel unterworfen sind. Besonders schön kann man dieses Verhalten auch bei ektomierten Tieren beobachten; ektomierte Hunde oder Katzen können von den schwersten Krämpfen befallen sein und nach wenigen Stunden ganz munter spielen. Nur die genaue Untersuchung der elektrischen und mechanischen Übererregbarkeit gibt jetzt Kenntnis vom latenten tetanischen Zustand. Diese Anschauung läßt aber auch verständlich erscheinen, daß gewisse Nervengebiete, die von zahlreichen Erregungen unmittelbar getroffen

werden (periphere Neurone), besonders bevorzugt sind, ferner daß der Erregungszustand in den verschiedenen Nervengebieten verschieden stark ausgesprochen sein und einem bedeutenden Wechsel unterliegen kann."

„In welcher Beziehung stehen nun die Epithelkörperchen zur Übererregbarkeit resp. zu dem abnormen Erregungszustand in den Ganglienzellen? „Überall da, wo Erregung ist, ist auch Hemmung vorhanden" (Meltzer). Die Hemmungsvorgänge sind nach v. Bechterew als eine unerläßliche Schutzvorrichtung des Zentralnervensystems aufzufassen. Der normale Erregungszustand der Ganglienzellen wird nur durch feinste Regulation von Förderung und Hemmung, gewährleistet. Falta und Rudinger haben die Vermutung ausgesprochen, daß von den Epithelkörperchen aus durch ein Hormon Hemmungen nach den Ganglien ausgehen und daß die Verminderung resp. der vollständige Ausfall dieser Hemmungen zu einer abnormen Ladung der Zelle mit Energie führt.

Etwas näheres über die Hormonwirkung wissen wir noch nicht. Es scheint aber nicht ausgeschlossen, diese Hypothese mit der von Mac Callum und Vögtlin entwickelten in Verbindung zu bringen, indem wir der Annahme dieser Autoren folgen, daß die Epithelkörperchen durch ein Hormon den Kalkstoffwechsel im Zentralnervensystem beeinflussen. Das Epithelkörperchenhormon wäre so als ein assimilatorisches aufzufassen, durch dessen Wegfall Kalkverlust in den Ganglienzellen und damit Übererregung in denselben eintritt."

Die bisherigen Ausführungen erstrecken sich auf den Mechanismus, durch den die Epithelkörpercheninsuffizienz zur Tetanie führt; sie setzen dabei voraus, daß alle Formen der Tetanie auf einer absoluten oder wenigstens relativen Insuffizienz der Epithelkörperchen beruhen. Die verschiedenen Ursachen der Epithelkörpercheninsuffizienz werden später diskutiert werden, wenn die einzelnen Formen der Tetanie und die pathologische Anatomie besprochen wird.

Hier seien noch einige Worte über die Stellung der Myotonie, Epilepsie und Eklampsie zur Tetanie hinzugefügt. Das Vorkommen myotonieähnlicher Symptome bei der Tetanie ist, wie schon erwähnt, nicht selten. Der Umstand, daß sie auch bei der experimentellen Tetanie beobachtet wurden, sichert ihre Zugehörigkeit zur Tetanie. Die Intentionskrämpfe kommen wohl häufig dadurch zustande, daß der Willensimpuls das auslösende Moment für einen tetanischen Krampf abgibt. Daneben kommt aber auch nicht selten Dellenbildung beim Beklopfen und die elektrische myotonische Reaktion vor. Andererseits gibt es Fälle von echter typischer Myotonia congenita, der sich Tetanie hinzugesellt.

In diesen Fällen sind die Tetaniesymptome, worauf v. Orzechowski hinwies, nur geringgradig; mit dem Abklingen der Tetanie bleibt die Myotonie bestehen. Diese Koinzidenz von Tetanie und Myotonie hat Lundborg u. a. veranlaßt, auch die Ursache der Myotonie in einer Insuffizienz der Epithelkörperchen zu sehen. Diese Annahme scheint mir völlig unbegründet, da bei der echten Myotonie alle Symptome, welche wir nach den experimentellen Erfahrungen als Kardinalsymptome der Epithelkörpercheninsuffizienz anzusehen haben, fehlen. Die Myotonie ist eine Erkrankung der Muskeln (Erb, Schultze und Schiefferdecker u. a.). Das Vorkommen myotonieähnlicher Symptome bei der Tetanie findet vielleicht in bestimmten Stoffwechseländerungen seine Erklärung. Es ist auffallend, daß gerade die thyreoparathyreopriven Tiere solche Erscheinungen oft zeigen. Bemerkenswert ist ferner ein Fall von Hoffmann, bei welchem die myotonischen Symptome durch Schilddrüsenzufuhr verschwanden und nach Aussetzen dieser Therapie wieder auftraten, während die tetanischen Symptome nicht wesentlich beeinflußt wurden. Vielleicht steht die hochgradige mechanische Übererregbarkeit der Muskeln, die man

bei kachektischen Zuständen nicht selten beobachtet, hiezu in einer gewissen Beziehung.

Was die Epilepsie anbelangt, so wurde schon bei Besprechung der Symptomatologie darauf hingewiesen, daß sich Tetanie bei schon seit langem bestehender Epilepsie entwickeln könne, daß aber auch Tetanie und Epilepsie zu gleicher Zeit bei vorher nicht epileptischen Individuen auftreten und ev. gleichzeitig sich bessern können. Bei manchen Fällen können die im schweren tetanischen Anfall auftretenden epileptischen Krämpfe die einzige Manifestation der Epilepsie bleiben. Bemerkenswert ist ferner, daß das Chvosteksche Phänomen nicht selten bei Epileptikern auslösbar ist und daß Fleischmann und Poetzl, wie Redlich mitteilt, unter 60 Fällen von Epilepsie 28 mal Schmelzdefekte im Zahnschmelz fanden, eine Tatsache, die vielleicht darauf hindeutet, daß Individuen, die in frühester Jugend Tetanie durchgemacht haben, später oft Epileptiker werden. Am wichtigsten für die Beziehung zwischen Tetanie und Epilepsie sind die Fälle von parathyreopriver Tetanie mit Epilepsie. Redlich stellt 20 solche Fälle aus der Literatur zusammen und fügt einen eigenen hinzu. Schon die häufige Koinzidenz von Tetanie und Epilepsie beweist, daß diese Kombination „kein zufälliges Vorkommnis ist" (v. Frankl-Hochwart, Schultze, Redlich). Über den näheren Zusammenhang wissen wir allerdings noch nichts Sicheres. Westphal nahm an, daß Tetanie und Epilepsie auf derselben toxischen Ursache beruhen, die, wie später Chvostek ausführte, sowohl zu Veränderungen im Zentralnervensystem wie zu Funktionsstörung der Epithelkörperchen führe, Pineles, daß das Tetaniegift eine latente Disposition zur Epilepsie erzeuge; Curschmann, daß es die Erregbarkeit von Rinde und Subkortex steigere. Die experimentelle Pathologie hat bisher keine sicheren Anhaltspunkte gebracht. Bei einer Katze, der Kreidl drei Epithelkörperchen exstirpiert hatte, traten regelmäßig bei Operationen an verschiedenen Teilen der Hirnrinde epileptische Anfälle auf; Redlich hatte bei Wiederholung dieses Experimentes keinen Erfolg. Nur in einem Versuche sah er nach totaler Parathyreoidektomie bei Operation an der Hirnrinde schwere tetanische und gleichzeitig schwere epileptische Anfälle auftreten.

Man hat auch die echte genuine Epilepsie ohne Tetanie auf eine Insuffizienz der Epithelkörperchen zurückführen wollen. Wie zu erwarten war, hat die pathologische Anatomie die Annahme nicht zu stützen vermocht. Erdheim hat bei zwei Fällen von Status epilepticus die Epithelkörperchen untersucht; bei dem einen waren sie völlig normal, bei dem anderen fand sich eine leichte Sklerose. Auch Claude und Schmiergeld haben unter 13 Fällen keine konstanten Veränderungen gefunden.

Auch die Beziehung der Tetanie zur Eklampsie ist noch nicht in befriedigender Weise geklärt. Im Kindesalter kann, wie früher erwähnt, die Tetanie ganz unter dem Bilde eklamptischer Anfälle auftreten. Man vermutete, daß Kinder, die Eklampsie durchgemacht haben, später epileptisch werden. Birk konnte dies an seinem Material nicht finden, dem stehen die Angaben von Potpetschnigg gegenüber. Die Eklampsie der Erwachsenen ist prinzipiell von der Tetanie zu trennen, da hier das Kardinalsymptom der Epithelkörpercheninsuffizienz die galvanische Übererregbarkeit fehlt. Die Angaben von Pepere und Zanfrognini, die in ihren Fällen von Eklampsie eine geringere Anzahl von Epithelkörperchen fanden, konnte Erdheim nicht bestätigen. Erdheim fand in vier Fällen von Eklampsie alle Epithelkörperchen normal nur stark hyperämisch und von kleinen Blutungen durchsetzt, welche Erscheinungen sicher als sekundär aufzufassen sind.

Formen der Tetanie und pathologische Anatomie.

1. Die parathyreoprive resp. traumatische Tetanie.

Nathan Weiß hat zuerst darauf hingewiesen, daß auf der Klinik Billroth nach Exstirpation der Schilddrüse häufig das Auftreten von Tetanie beobachtet wurde. Seither ist die Literatur über diesen Gegenstand stark angewachsen. Besonders eingehend wurde derselbe in den Publikationen von v. Eiselsberg und von Kocher behandelt. Eine klassische Schilderung der Tetanie nach Schilddrüsenexstirpation findet sich in den Krankheiten der Schilddrüse von v. Eiselsberg. In Wien wurde die Tetania „strumipriva" viel häufiger beobachtet wie in Bern. Kocher sah unter 40 Fällen von Totalexzision der Schilddrüse nur 9 mal Tetanie, darunter bloß 3 mal ausgesprochene Tetanie; unter 30 Fällen von partieller Exstirpation 6 mal akute Tetanie, unter 97 Operationen bei Basedow 5 mal Tetanie, in einem Falle führte die Unterbindung aller vier Schilddrüsenarterien zu perakuter Tetanie. Auch epileptiforme Tetanie wurde im Anschluß an partielle Exstirpation von v. Eiselsberg, von Kocher u. a. beobachtet. Ursprünglich wurde die Tetanie auf den akuten Ausfall der Schilddrüse bezogen. Mit der wachsenden Erkenntnis von der Bedeutung der Epithelkörperchen-Funktion wurden bald Stimmen laut, die die Schilddrüsentetanie auf gleichzeitige Schädigung resp. Mitentfernung der Epithelkörperchen zurückführten. Grundlegend für diese Ansicht sind die Untersuchungen von Pineles und Erdheim. Letzterer untersuchte drei Fälle, welche an typischer mehr oder weniger akuter Tetanie nach der Strumektomie zugrunde gegangen waren. Bei dem ersten Fall, der einen mehr chronischen Verlauf zeigte, wurde die ganze Halspartie in Serienschnitte zerlegt; es fand sich, daß alle vier Epithelkörperchen fehlten, hingegen mitten im Thymusgewebe zwei kleine akzessorische Epithelkörperchen vorhanden waren. Bei den beiden anderen Fällen, die akuter verliefen, fand sich kein funktionsfähiges Epithelkörperchen mehr. Erdheim wies darauf hin, daß die größere Häufigkeit der strumipriven Tetanie in Wien ihren Grund in der daselbst früher geübten Operationsmethode habe, während die Mikuliczsche Keilresektion resp. die Kochersche Resektionsenukleation eher geeignet sei, die Epithelkörperchen zu schonen. Doch darf der Genius loci wohl nicht ganz unberücksichtigt gelassen werden. Nachdem man heute über die Bedeutung und Topographie der Epithelkörperchen informiert ist, gehört die Tetanie nach Operationen an der Schilddrüse zu den großen Seltenheiten. Ein präparatorisches Aufsuchen der Epithelkörperchen ist nicht notwendig, es genügt nach dem Vorschlage von Pineles und Erdheim, die beiden Unterlappen stehen zu lassen; nur bei Struma maligna, wo es darauf ankommt, die ganze Schilddrüse zu entfernen, ist das Aufsuchen der Epithelkörperchen direkt indiziert. v. Eiselsberg hat einen Fall mitgeteilt, bei welchem wegen malignen Adenoms ein großer Teil der Schilddrüse entfernt wurde. Es entwickelte sich Myxödem. Mit dem Auftreten von Metastasen im Sternum ging das Myxödem zurück. Exstirpation dieser Metastasen (Heilung per secundam) führte zu Wiederauftreten der myxödematösen Erscheinungen und zur Tetanie. Erdheim deutet diesen Fall so, daß bei der ersten Operation eines der unteren Haupt-Epithelkörperchen zurückgelassen wurde, welches der zweiten Operation zum Opfer fiel.

Die Ätiologie der thyreopriven Tetanie ist heute geklärt. Diese Form der Tetanie ist auf den Verlust resp. die Schädigung der Epithelkörperchen bei der Operation zurückzuführen.

Einen Fall von traumatischer Tetanie beim Erwachsenen teilen Proescher und Diller mit. Ein junger Mann bekam 8 Tage nach einem

schweren Sturz typische Tetanie. Bei der Autopsie fanden sich in den an und für sich hypoplastischen Epithelkörperchen zahlreiche kleine und frische Blutungen. Zur traumatischen Tetanie gehören auch zahlreiche Fälle von Säuglingstetanie, die ich später bei der Kindertetanie besprechen werde.

2. Tetanie bei Schilddrüsenerkrankungen.

Fälle von Tetanie bei Myxödem sind selten. Sie sind auffallenderweise häufig mit Epilepsie kombiniert (Fälle von Stewart, Schönborn und mir).

Fälle von Thyreoiditis mit Tetanie beobachteten v. Eiselsberg und Kocher. Es fehlen pathologisch-anatomische Untersuchungen, doch liegt die Annahme nahe, daß akut entzündliche oder sklerosierende Prozesse, die die Schilddrüse ergreifen, auch die Epithelkörperchen in Mitleidenschaft ziehen. Bei strumöser Entartung der Schilddrüse können die mit der Kapsel verbundenen Epithelkörperchen gedehnt und so zur Atrophie gebracht werden. Erdheim hat eine solche Beobachtung gemacht, vielleicht gehören auch manche Fälle von Tetanie bei Morbus Basedowi hierher. Solche Fälle sind von Steinlechner, Fraisseix, Hirschl, Marinesco, Jakobi u. a. mitgeteilt worden. Auf die von v. Frankl-Hochwart beschriebene Trias Tachykardie, Tremor; und Chvosteksches Symptom (II und III) mit Struma und Vasomotorenerregbarkeit komme ich noch bei der idiopathischen Tetanie zu sprechen. Dieser Zustand wurde v. Frankl-Hochwart Tetanoid genannt. Über das Auftreten einer Hyper- resp. Hypothyreose im Anschluß an Tetanie s. oben.

3. Tetanie bei Infektionskrankheiten und Intoxikationen.

Bei den verschiedenartigsten Infektionskrankheiten wurde Tetanie beobachtet. Viel zitiert ist das gehäufte Auftreten von Tetanie bei Typhusepidemien (Aran und Rabaud). Ferner wurden bei Anginen, Influenza, akutem Gelenkrheumatismus, croupösen Pneumonien und vielen anderen Infektionskrankheiten Tetanie beobachtet. Diese Beobachtungen stammen größtenteils aus Tetanieorten und fielen in die Tetaniezeit. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß in der Mehrzahl derselben die Infektionskrankheit nur das auslösende Moment darstellt, daß hier keine Form sui generis vorliegt, sondern daß diese Fälle der später zu besprechenden idiopathischen Tetanie zugehören. Es ist allerdings nicht unmöglich, daß ein generalisierter infektiöser Prozeß sich auch in den Epithelkörperchen lokalisiert, zur Infiltration oder wenigstens nur zu parenchymatöser Degeneration derselben führt und so vorübergehend die Funktion derselben schädigt.

In diese Kathegorie gehören die Befunde von Tuberkulose der Epithelkörperchen. Hierüber liegen schon zahlreiche Angaben vor (Benjamin, Carnot et Delion, Pepere, Königstein, Stumme, Schmorl und Eggers). Carnot et Delion und Pepere beobachteten typische tetanische Symptome bei schweren Phthisen in den letzten Tagen ante mortem. Bei Stumme fand sich Chvosteksches Phänomen. Die Befunde sind sicher interessant in Anbetracht des früher schon erwähnten häufigen Vorkommens von Chvostekschem Phänomen bei Tuberkulösen.

Noch weniger dürfte die Tetanie bei Vergiftungen als eine selbständige Gruppe aufzufassen sein. Die verschiedenartigsten Gifte wie Ergotin, Phosphor, Kohlenoxyd, Spermin (Oppenheim), Blei, Morphium, Chloroform etc. können zum Ausbruch einer Tetanie führen. Die Annahme, daß die Vergiftung nur das auslösende Moment darstellt, wird durch die Untersuchungen von Rudinger in hohem Grade gestützt. Rudinger stellte zuerst fest, daß

die perorale Einverleibung von Kalomel, die subkutane von Morphium, Atropin, Tuberkulin und Ergotin und die Inhalation von Äther bei Katzen die elektrische Erregbarkeit in keiner Weise beeinflußt. Nachdem diese Tiere durch eine partielle Parathyreoidektomie in einen Zustand der latenten Tetanie versetzt worden waren, führte die Einverleibung dieser Gifte zu Krämpfen.

4. Die idiopathische Tetanie (Arbeitertetanie).

Bei der Beschreibung dieser Form folge ich hauptsächlich der Darstellung v. Frankl-Hochwarts. Die idiopathische Tetanie zeigt die Eigentümlichkeit, daß sie hauptsächlich bei gewissen Berufsklassen vorkommt, daß sie in gewissen Städten besonders häufig ist und ein epidemieartiges Anschwellen in gewissen Monaten zeigt. Die letztere Beobachtung wurde zuerst von N. Weiß und von v. Jaksch gemacht. Die Statistik v. Frankl-Hochwarts aus den Jahren 1880—1905 umfaßt 576 Fälle (darunter allerdings nur 528 Fälle von Arbeitertetanie). Davon entfielen auf den

Januar	66	Juli	12
Februar	88	August	9
März	137	September	9
April	111	Oktober	10
Mai	52	November	15
Juni	36	Dezember	31 Fälle.

Die besondere Disposition gewisser Berufsarten wurde zuerst v. Murdoch, dann von v. Jaksch, Mader, Hoffmann, Schultze u. a. betont. Besonders sind es die Schuster und Schneider, welche an Tetanie erkranken. Unter den 528 Fällen v. Frankl-Hochwarts finden sich 223 Schuster, 117 Schneider, 38 Tischler, 30 Schlosser, 30 Drechsler, die übrigen verteilen sich auf andere Berufsklassen. Beim weiblichen Geschlecht sind es hauptsächlich die Mägde (32 von 99 weiblichen Fällen). Auch Soldaten werden nicht selten von Tetanie befallen (Mattauschek).

Eine weitere Eigentümlichkeit der Arbeitertetanie ist, wie schon erwähnt, die, daß sie gewisse Städte bevorzugt. Am häufigsten ist sie in Wien und Heidelberg, auch in Budapest ist sie nicht selten; dort sind es hauptsächlich die Bleiarbeiter, die von ihr befallen werden (Jakobi). Die epidemische Verbreitung der idiopathischen Tetanie zeigt überdies Schwankungen. In Paris z. B. war die Tetanie in den Jahren 1830—1860 sehr häufig. Seither ist sie dort selten. Auch in Heidelberg ist sie nach den neuesten Angaben von Schönborn seltener geworden. In den von ihr jetzt befallenen Städten zeigt sich in manchen Jahren ein stärkeres Anschwellen. So beobachtete Mattauschek im Jahre 1896 eine Epidemie unter den Soldaten der Wiener Garnison. Außer den erwähnten Städten kommt die Tetanie sporadisch fast überall vor. Kleine Endemien wurden an mehreren Orten beobachtet.

Die idiopathische Tetanie zeigt große Neigung zu Rezidiven. Nach der ersten Attacke geht sie in das latente Stadium über und pflegt in den nächsten Jahren zur Tetaniezeit zu rezidivieren (akute rezidivierende Form der Tetanie, v. Jaksch). Daneben gibt es eine chronische Form, bei welcher die Krankheit nie ganz verschwindet. Die erstere Form kann in die letztere übergehen (s. Prognose).

Über die Ätiologie der idiopathischen Tetanie wissen wir nichts Sicheres. Das endemisch-epidemische Auftreten hat begreiflicherweise von vornherein den Gedanken an eine Infektion nahegelegt. Die Temperatursteigerung, die man im akuten Stadium öfter sehen kann, hat diese Ansicht unterstützt; ich

habe aber schon früher betont, daß es sich hier viel eher um Störungen der Wärmeregulation handelt, welche eine Teilerscheinung der Erregungszustände im vegetativen Nervensystem sein dürften, da sie bei der Tetanie nach Epithelkörperchen-Ektomie in viel höherem Grade vorkommen. In neuester Zeit hat A. Fuchs auf die Analogien im Krankheitsbild des Ergotismus und der Tetanie (typische Form der Krämpfe, Parästhesien, trophische Störungen, Starbildung, Epilepsie, Psychosen etc.) hingewiesen und ist geneigt, die Arbeitertetanie auf Vergiftung mit schlechtem Korn zurückzuführen. Biedl weist im Hinblick auf die Fuchssche Hypothese daraufhin, daß bei der Fäulnis des Histidins eine Aminobase (Imidoazolyläthylamin) entstehe, die mit den im Ergotin wirksamen Agens identisch sei. Ich möchte der interessanten Fuchsschen Hypothese gegenüber einen abwartenden Standpunkt einnehmen, solange nicht mehr Tatsachenmaterial vorliegt.

Sehr bemerkenswert für die Ätiologie der idiopathischen Tetanie erscheint mir eine Mitteilung von Mac R. Carrison. Im Himalaya gibt es in gewissen Tälern viel epidemische Tetanie und zwar überall dort, wo der Kropf endemisch ist. Die Krankheit befällt fast nur Frauen, der einzige männliche Fall, den Carrison beobachtete, hatte keinen Kropf. Die Tetanieepidemie schwillt ebenso wie bei uns im Frühling an und wird durch Schwangerschaft und Laktation verstärkt. Der Kropf, der in dieser Gegend herrscht, hat stark degenerativen Charakter. Zahlreiche Fälle der beobachteten Tetanie zeigten auch Zeichen unvollständigen Myxödems; sehr bemerkenswert ist ferner die Angabe, daß Personen, welche an Tetanie leiden, tetaniefrei werden, wenn sie in tetaniefreie Gegenden verziehen und ev. die Tetanie wieder bekommen, wenn sie zurückkehren. Im Licht dieser Beobachtungen scheint mir die Tatsache, daß auch unsere Tetanieorte, Wien und Heidelberg, eine in klinischer Beziehung besondere Form des Kropfes aufweisen, ferner die schon früher geschilderte Beobachtung von v. Frankl-Hochwart, daß bei einer größeren Anzahl von Tetaniefällen später deutliche myxödematöse Symptome gefunden werden konnten, und endlich die von mir und Kahn geschilderte Beobachtung, daß im akuten Stadium oder unmittelbar im Anschluß an dasselbe Erscheinungen einer leichten Hyperthyreose und Schilddrüsenschwellung sich entwickeln können, von erhöhter Bedeutung. Da die Tetanie durchaus nicht in allen Kropfgegenden häufig ist — in Steiermark und Tirol kommt sie so gut wie gar nicht vor, in der Schweiz ist sie sehr selten — so müßte man annehmen, daß nicht jede, sondern eine besondere Kropfnoxe oder eine der Kropfnoxe ähnliche Noxe die idiopathische Tetanie erzeugt. Aber auch eine solche Annahme ist, dessen bin ich mir völlig bewußt, nach mancher Richtung vorderhand noch ganz unbefriedigend. Sie macht vorderhand weder verständlich, warum gerade im Frühjahr die Tetanien sich häufen, noch warum manche Berufsklassen in so auffallender Weise bevorzugt werden. Immerhin glaube ich, daß es sich lohnt, das Problem weiter zu verfolgen.

5. Die Kindertetanie.

Die Kindertetanie zeichnet sich durch die große Mannigfaltigkeit ihrer Erscheinungen aus. Die Annahme von der Zusammengehörigkeit derselben ist erst neueren Datums. 1887 hat schon Cheadle ausgesprochen, daß Laryngospasmus, Tetanie und Konvulsionen nur der verschiedene Ausdruck desselben „constitutional morbid state“ seien. Seit dem Jahre 1890 haben dann Escherich und v. Wagner, Ganghofner und später besonders die Schule Escherichs die Lehre von der Zugehörigkeit des Laryngospasmus und der Kindereklampsie zur Tetanie vertreten und diese Annahme trotz vielfacher Anfechtungen auf-

recht erhalten, durch den Nachweis der gesteigerten elektrischen Erregbarkeit gestützt und die Abgrenzung gegen ähnliche Erscheinungen anderer Art ermöglicht. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Erdheim und Yanasse scheinen geeignet, diese Auffassung auf eine sichere Grundlage zu stellen. Die Tetanie des ersten Kindesalters fällt hauptsächlich in den 3. bis 20. Lebensmonat. Diese ist es, welche durch die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen vom klinischen Bild der Tetania adultorum beträchtlich abweicht. Die Tetanie, welche vom 3. Lebensjahr an einsetzt, ist der der Erwachsenen schon wesentlich ähnlicher. Die Säuglingstetanie, welche oft nur durch die gesteigerte galvanische und besonders anodische Übererregbarkeit sich manifestiert, ist bei den rachitischen und besonders auch bei den künstlich genährten Kindern außerordentlich häufig. Dieselbe fällt fast immer in die kalte Jahreszeit. Sie bevorzugt, ebenso wie die Rachitis, hauptsächlich die nördlichen Länder, unterscheidet sich aber durch die gleichmäßigere Verbreitung von der Tetanie der älteren Individuen.

Die schon erwähnten Untersuchungen von Erdheim und Yanasse haben höchst interessante Aufklärungen über die Ätiologie dieser Form der Tetanie gebracht. Erdheim erwähnte schon 1903 den Befund von Hämorrhagien in die Epithelkörperchen neugeborener Kinder. 1906 erhob er den gleichen Befund bei zwei an Tetanie verstorbenen Säuglingen. Yanasse hat dann bei 50 Kinderleichen im Alter von 15 Monaten die Epithelkörperchen systematisch untersucht. Da wo die elektrische Untersuchung in vivo normale Werte ergeben hatte, waren die Epithelkörperchen normal. Bei jenen Kindern aber, bei denen in vivo elektrische Übererregbarkeit bestanden hatte, fanden sich fast regelmäßig in den Epithelkörperchen Blutungen oder Reste von solchen (unter 104 untersuchten Epithelkörperchen 71 mal). Die Blutungen sind ungefähr bis zum 12. Monat nachweisbar, sie sind höchstwahrscheinlich auf das Geburtstrauma zurückzuführen. Nach neueren Untersuchungen von Haberfeld besteht der schädigende Einfluß der Blutungen nicht so sehr in der Zerstörung von Epithelkörperchenparenchym als vielmehr in der dadurch bedingten Wachstumshemmung dieser Organe. Erdheim und seine Mitarbeiter vertreten auf Grund ihrer Untersuchungen die Anschauung, daß die Tetania infantum auf einem Hypoparathyreoidismus beruhe und daß die künstliche Ernährung nur ein auslösendes Moment darstelle. Peters, Schmorl, v. Verebely und Strada bestätigten Erdheim. Gegen diese Auffassung haben sich Auerbach, Grosser und Betke, Bliß, Raymond, Jörgensen u. a. auf Grund pathologisch - anatomischer Untersuchungen ausgesprochen. Die Ansichten Escherichs werden daher in ihrer universellen Form heute noch nicht allgemein geteilt.

Heubner hat die erwähnten Krankheitsformen unter dem weniger präjudizierenden Namen der spasmophilen Diathese zusammengefaßt.

Die Ätiologie der Tetanie des späteren Kindesalters (puerile Tetanie nach Escherich) ist noch unbekannt; sie dürfte mit der der idiopathischen identisch sein.

6. Die Maternitätstetanie.

Man versteht darunter die bei schwangeren, gebärenden oder stillenden Frauen beobachtete Tetanie. Dieselbe ist ziemlich häufig. v. Frankl-Hochwart stellt 53 sichere Fälle aus der Literatur zusammen und fügt diesen 23 eigene hinzu. Davon entfielen 28 auf gravide Frauen, in 19 Fällen trat die Tetanie nach dem Partus auf, in 29 während des Stillens. Der Beginn der Tetanie bei Graviden fällt gewöhnlich in dem 6.—8. Monat. Auch die Maternitätstetanie

kann heute kaum mehr den Ansprueh auf eine Form sui generis maehen. Ein Teil der Fälle gehört in die Gruppe der Tetanie naeh Strumektomie, der Rest zum größten Teil in die Gruppe der idiopathisehen Tetanie; diese stammen aus Tetanieorten und treten besonders in den Tetaniemonaten auf. Es seheint mir sehr bemerkenswert, daß es Epidemien gibt, die hauptsäehlieh in der Form der Maternitätstetanie auftreten. Während z. B. in Wien naeh der Zusammenstellung von Adler und Thaler die Maternitätstetanie verhältnismäßig selten ist (auf der 1. gynäkologisehen Klinik in Wien wurden unter ea. 30 000 Fällen nur 9 Fälle von Maternitätstetanie beobaehtet), so gehört ein großer Teil der von Krajewska und aueh der von Mae Carrison besehriebenen Fälle der Maternitätstetanie an. Bei allen Formen spielt die Gravidität resp. Laktation nur die Rolle des auslösenden Momentes. Dies wurde dureh zahlreiehe Tierexperimente siehergestellt. Zuerst hat Horsley, dann haben Vassale, Pineles, Erdheim und besonders Adler und Thaler gezeigt, daß bei partiell ektomierten Tieren, die keine Zeichen der Tetanie darboten, bei Fortsehreiten der Gravidität die Tetanie zum Ausbrueh kommt. In Fällen von leiehter Insuffizienz der Epithelkörperehen kann dies ev. erst bei der zweiten Gravidität eintreten oder es kann, wie dies einige Male bei Frauen beobaehtet wurde, zwisehen zwei mit Tetanie komplizierten Sehwangersehaften eine völlig normale fallen. Einen sehr instruktiven Fall dieser Art teilte Meinert mit. In dem Falle Meinerts waren zwei normale Geburten vorausgegangen, bei der dritten Sehwangersehaft bestand Tetanie, dann kamen wieder zwei normale Sehwangerschaften, bei der folgenden seehsten Sehwangersehaft rezidivierte die Tetanie abermals. Mehrmals wurde bei tetaniekranken Frauen naeh dem Geburtsakt eine auffallend starke Atonie des Uterus beobaehtet (Fälle von Erdheim und von Neumann). Die Tetanie während der Gravidität pflegt einen sehr ungünstigen Einfluß auf die Frueht auszuüben. Mehrfaeh wird die Geburt mazerierter Früehte beriehtet (Piek, Neumann) oder es findet sieh die Angabe, daß die Kinder zwar ausgetragen wurden, bald aber an Krämpfen zugrunde gingen (Koeher, v. Frankl-Hoehwart). Letztere Angaben sind im Hinbliek auf die Untersuehung Iselins sehr wiehtig.

Die Frage, warum die Gravidität bei disponierten Individuen Tetanie hervorruft, ist noeh nieht völlig geklärt. Man kann sieh vorstellen, daß die Gravidität an alle Blutdrüsen erhöhte Anforderungen stellt und so eine bisher latente Insuffizienz aufdeekt. Vielleieht liegen ähnliehe Verhältnisse bei der mit Osteomalazie kombinierten Tetanie vor. Erdheim fand bei Osteomalazie die Epithelkörperehen hyperplastiseh. Er nimmt eine besondere Inanspruehnahme dieser Drüsen bei Osteomalazie an. Die Angaben von Erdheim wurden mehrfaeh bestätigt. Sehmorl fand bei vier Fällen von Raehitis die Epithelkörperehen normal, hingegen in einem Falle von Osteomalazie ein Epithelkörperchen stark hyperplastiseh. In drei anderen Fällen waren die Epithelkörperehen normal, doeh weist Erdheim darauf hin, daß die Untersuehung nicht mit Osmium erfolgte. Strada fand in einem Falle von Osteomalazie die Epithelkörperehen vergrößert, in zwei Fällen unverändert; Bauer fand in einem Fall von Osteomalazie in einem Epithelkörperehen ein Adenom, in den drei anderen Wueherungsherde. Endlieh untersuehte Todyo die Epithelkörperehen von 24 Individuen mit normalem Knoehenbefund. Viermal fand er hyperplastisehe Vorgänge, wie sie Erdheim besehrieben hat. Bei 7 Fällen von Osteomalazie wurden sie aber nur einmal vermißt, in diesem Falle ist nur ein Epithelkörperehen untersueht worden. Bei 11 Fällen von seniler Osteoporose fand sieh hingegen 8 mal Hypoplasie.

7. Die Tetanie bei Magendarmkrankheiten.

Bei den verschiedenartigsten gastrischen und intestinalen Störungen wurde Tetanie beobachtet. Ich erwähne nur akute Dyspepsien, akute und chronische Enteritiden und Helminthiasis. Besonders sind jene Fälle hervorzuheben, bei denen es durch irgend ein Hindernis zu Dilatation des Magens oder in seltenen Fällen zu Dilatation des Darmes und zu Stauung des Magen- oder Darminhaltes kam. Aus der großen Gruppe der Magendarmtetanie ist eine Anzahl von Fällen auszuscheiden, bei welchen die Magendarmstörung nur ein Symptom der Tetanie darstellt. Ich möchte Chvostek darin beipflichten, daß solche Fälle gar nicht so selten sind. Bei der Besprechung der Symptomatologie wurde darauf ausführlicher eingegangen. Bei einer weiteren Anzahl von Fällen mag eine Magen- oder Darmindisposition das auslösende Moment für die Tetanie darstellen.

Ein besonderes Interesse verdient diejenige Form, welche bei schon seit langer Zeit bestehender Magen- oder Darmdilatation auftritt. Kußmaul hat zuerst die Aufmerksamkeit auf diese Form gelenkt. Seither sind zahlreiche Publikationen über diesen Gegenstand erschienen (Fleiner, Fr. Müller, Gerhardt, Bouveret et Devic, Ewald, Albu, Schlesinger, v. Frankl-Hochwart, Rudinger und Jonas, Wirth). Die verschiedenartigsten Befunde wurden am Magendarmkanal erhoben: Vernarbte Ulcera am Pylorus oder im Duodenum, Sanduhrmagen, maligne Prozesse wie Karzinome oder Sarkome in der Pylorusgegend oder Tumoren der Gallenblase oder des Pankreas, die zur Stenose führten, Torsion des Magens, akute paralytische Dilatationen des oberen Dünndarms, Erweiterung des Dickdarms bei Kindern etc.

Ferner ist eine Anzahl von Fällen mit Dilatation des Magens ohne nachweisbare Stenose mitgeteilt worden. Aus der neueren Literatur erwähne ich nur die Fälle von Ferrannini und von Fleiner.

Die bei allen diesen Zuständen auftretende Tetanie kann eine ganz rudimentäre sein. Nicht selten gehört sie aber zu den schwersten Formen, die überhaupt beobachtet werden, Formen, die mit universellen Krämpfen und Bewußtseinsverlust einhergehen.

Bouveret und Devic unterscheiden eine einfache mit Parästhesien und typischen Extremitätenkrämpfen einhergehende Form, ferner einen tetanisme plus on moin généralisé, der besonders durch Mitbeteiligung der Atemmuskeln zu Dyspnöe und Tod durch Asphyxie führen kann und eine mit Bewußtlosigkeit und Coma einhergehende Form. Diese schweren Formen der Magentetanie lassen die Prognose immer höchst dubios erscheinen. Die bisherigen Statistiken ergeben ca. 60—70% Mortalität.

Zahlreiche Hypothesen sind zur Erklärung dieser Form aufgestellt worden. Bei einem Teil der Fälle mag die Erkrankung des Intestinaltraktes vielleicht doch nur die Rolle des auslösenden Momentes spielen. Dafür spricht der Umstand, daß eine große Zahl derselben, wie aus der Statistik v. Frankl-Hochwarts hervorgeht, in die typischen Tetaniemonate fällt. Rudinger und Jonas haben auf Grund dieser Beobachtung die Annahme vertreten, daß die Magendilatationstetanie nichts Anderes sei als Tetanie, akquiriert bei einer Magendilatation. Ganz befriedigend scheint mir diese Erklärung nicht zu sein. Es ist vor allem auffallend, daß diese Tetanieform sich weniger an die Tetanieorte hält. Kußmaul hat angenommen, daß die infolge des häufigen Erbrechens und der verminderten Wasserresorption eintretende Bluteindickung die Tetanie verursache. Fleiner hat sich dieser Theorie angeschlossen, indem er auf die von Fr. Müller und auch von ihm beobachtete Hyperglobulie hinwies. Die Hyperglobulie ist aber, wie wir früher gesehen haben, nur die Folge, nicht

die Ursache der tetanischen Krämpfe. Von Gerhardt, Palliard, Ewald, Albu u. a. wurde angenommen, daß infolge der Stauung des Magen- oder Darminhaltes toxische Substanzen entstehen, welche die Tetanie hervorrufen (Autointoxikationstheorie). Der Befund von Diaminen im Mageninhalt und im Harn solcher Patienten beweist nichts, da die gleichen Substanzen auch bei anderen Krankheiten im Harn nachgewiesen wurden. Sicher ist aber, daß in manchen Fällen durch Beseitigung der Stauung (z. B. Spülung) die Tetanie prompt zum Verschwinden gebracht werden kann. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen haben in dieser Beziehung bisher keine Aufklärung gebracht. Erdheim fand in einem Falle von schwerster Magentetanie, in einem zweiten mit geringen Magenerscheinungen und in einem Fall von Tetanie bei Enteritis die Epithelkörperchen makroskopisch und mikroskopisch völlig normal. Mac Callum fand in einem Fall von Tetania gastrica fünf ziemlich große Epithelkörperchen, deren Zellen reichlich mitotische Figuren aufwiesen. Mac Callum deutet diesen Befund als Hyperplasie. Kinnicutt fand bei einem Fall von gastrischer Tetanie die Epithelkörperchen normal. Es scheint also bei dieser Gruppe von Fällen doch nur eine relative Insuffizienz der Epithelkörperchenfunktion gegenüber hochgradig gesteigerten Anforderungen vorzuliegen und es muß wohl mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei hochgradiger Stauung im Magendarmkanal Substanzen gebildet und resorbiert werden, welche die Erregbarkeit des Nervensystems so hochgradig steigern, daß unter Umständen die dämpfende Wirkung der Epithelkörperchen nicht mehr ausreicht; eine gewisse Disposition der betreffenden Individuen muß aber wohl gleichzeitig angenommen werden, da Stauungszustände bei Magen-Darmkrankheiten recht häufig sind, während die Komplikation mit Tetanie sehr selten ist.

Wenn wir das, was über die einzelnen Formen der Tetanie und deren Ätiologie gesagt wurde, überblicken, so ist nicht zu leugnen, daß die Anschauung, die alle Formen der Tetanie unter dem Gesichtspunkt der absoluten oder relativen Epithelkörpercheninsuffizienz zusammenfaßt, durch die pathologische Anatomie noch nicht genügend fundiert ist. Immerhin sind Ansätze vorhanden, die zusammen mit den Erfahrungen des Tierexperimentes diese Anschauung wahrscheinlich machen. Alle übrigen pathologisch-anatomischen Befunde, die bisher bei der Tetanie erhoben wurden, wie Veränderungen in den Ganglienzellen des Rückenmarks, in der Marksubstanz oder den Nervenfasern selbst, haben sich als inkonstant erwiesen. Unaufgeklärt in seiner Bedeutung ist bisher der Befund einer prämaturen Sklerose der feinen und feinsten Hirngefäße, besonders im Mark des Großhirns und im Cerebellum, welchen A. Pick in vier Fällen chronischer Tetanie erhob.

Differentialdiagnose. Wir unterschieden schon eine akut rezidivierende und eine chronische Form der Tetanie. Ferner unterscheidet man zweckmäßig zwischen manifester und ohne Krämpfe einhergehender latenter Tetanie und endlich zwischen den voll entwickelten Formen und den Formes frustes (den Ausdruck tetanoid halte ich für weniger zweckmäßig); letztere sind es hauptsächlich, welche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Im allgemeinen ist die Diagnose der Tetanie leicht, da ihr wichtigstes Kriterium, die galvanische Übererregbarkeit, bisher bei keinem anderen Zustand beobachtet wurde. Wie wir schon erwähnt haben, kann aber das Erbsche Phänomen selbst in den akuten Stadien vorübergehend fehlen. In solchen Fällen wird man auf das Chvosteksche Phänomen nur dann großen Wert legen können, wenn es in ausgesprochener Weise vorhanden ist. Gesellen sich noch Parästhesien im Ulnarisgebiet und Klagen über Spannungsgefühl in den Händen oder Füßen hinzu, so wird die Diagnose schon sehr wahrscheinlich; oft werden sich

dann im weiteren Verlauf vielleicht einmal fibrilläre Zuckungen oder das Trousseausche Phänomen oder doch vorübergehend ein leichter Grad der galvanischen Übererregbarkeit nachweisen lassen und damit die Diagnose völlig gesichert werden. Ganz rudimentäre Formen beobachten wir nicht selten zur Tetaniezeit bei Reichmannscher Krankheit.

v. Frankl-Hochwart und Fleiner haben einige Fälle von Magentetanie in der Literatur nicht als echt anerkannt, da bei ihnen nur Spannungsgefühl in den Händen angegeben wurde, das Erbsche Phänomen aber negativ war. Ich habe im Laufe der letzten Jahre sechs Fälle von Magentetanie beobachtet (s. auch Falta und Kahn); fast in allen handelte es sich um typische Reichmannsche Krankheit mit hochgradiger Magendilatation und hypertrophischer Peristaltik, ja sogar Antiperistaltik, Erscheinungen, die sich durch die entsprechende Behandlung in vielen solchen Fällen zurückbildeten. Bei einigen war nur ganz vorübergehend galvanische Übererregbarkeit meist leichteren Grades nachweisbar. Die Parästhesien und das Spannungsgefühl überdauerten aber das Erbsche Phänomen längere Zeit. In den Formes frustes wird man daher auch bei oftmaliger Untersuchung das Erbsche Phänomen vermissen können. Bei voller Anerkennung seiner hervorragenden Bedeutung für die Diagnose gibt es doch ganz vereinzelte Fälle, bei denen es fehlt und bei denen wir trotzdem die Diagnose Tetanie mit größter Wahrscheinlichkeit stellen können.

Von Krankheiten, die ev. mit Tetanie verwechselt werden können, erwähne ich nur folgende: Der Tetanus ist durch die Reflexsteigerung, durch das Freibleiben der Hände und durch das Fehlen der typischen Tetaniesymptome leicht zu unterscheiden. Auch die Abgrenzung gegen Meningitis, gegen Akroparästhesien bei chronischen Vergiftungen und gegen den Beschäftigungskrampf ist immer leicht, da bei diesen Erkrankungen die typischen Tetaniesymptome fehlen. Die Hysterie kann mit Tetanie kombiniert vorkommen und zwar so, daß tetanische und hysterische Krämpfe gleichzeitig vorhanden sind oder daß mit Rückbildung der Tetanie die hysterischen Krämpfe hervortreten oder daß nur Hysterie besteht, welche die Tetanie nachahmt (Pseudotetanie. (E. Freund, H. Curschmann, F. Chvostek.) Bei der letzteren Form fehlt natürlich das Erbsche Phänomen, hingegen finden sich hysterische Stigmata. Die pseudotetanischen Anfälle können den echt tetanischen in täuschender Weise gleichen. Am ehesten wird halbseitiges Auftreten der Krämpfe den Verdacht auf Hysterie erwecken. Doch darf nicht vergessen werden, daß wenige sichere Fälle von Hemitetanie bekannt sind (H. Freund, v. Frankl-Hochwart, v. Jaksch, E. Freund u. a.). Auch das Trousseausche Phänomen wird oft in täuschender Weise nachgeahmt. Auf das Fehlen der den tetanischen Anfällen gewöhnlich vorausgehenden Parästhesien und besonders des Erbschen Phänomens, andererseits auf die Feststellung von fibrillären Zuckungen ist besonders zu achten. Bei jenen Fällen, bei denen sich ausgesprochene hysterische Symptome zu echter Tetanie hinzugesellen, ist das Erbsche Phänomen ausschlaggebend.

Bei der Differentialdiagnose zwischen Epilepsie und Tetanie handelt es sich hauptsächlich darum, zu entscheiden, ob epileptiforme Krämpfe der Tetanie angehören oder ob neben der Tetanie auch echte genuine Epilepsie anzunehmen ist. Auf eine Aura, auf Abgang von Harn und Stuhl und postepileptischen Stupor wird daher besonders geachtet werden müssen. Bewußtlosigkeit ist bei der Tetanie sehr selten, bei der Epilepsie ein Hauptsymptom. In analoger Weise wird bei Tetaniefällen mit myotonischen Symptomen nach den Kardinalsymptomen der echten Myotonie (myotonische Reaktion) gesucht werden müssen.

Für die Beurteilung eklamptischer Krämpfe im Kindesalter ist nach Escherich die galvanische Übererregbarkeit maßgebend.

Die **Prognose** ist für die einzelnen klinischen Formen der Tetanie nicht gleich. Bei der strumipriven Tetanie kann die Prognose quoad vitam ev. sehr ungünstig sein. Solche Fälle kommen heute kaum mehr in Betracht. Die Prognose der idiopathischen Tetanie galt früher quoad sanationem als günstig. Seit v. Frankl-Hochwart seine Fälle revidierte, muß die Ansicht über diesen Punkt wesentlich geändert werden. Von 55 Fällen waren nur 9 völlig gesund, 7 zeigten chronische Tetanie, allgemeine Nervosität und chronisches Siechtum, bei 19 fanden sich leichte tetanische Symptome und trophische Störungen, 6 zeigten chronisches Siechtum ohne Tetaniesymptome, 11 waren 4—11 Jahre nach Beginn der Tetanie verstorben. Ähnlich ungünstige Angaben stammen von Saiz. Saiz gibt an, daß von 9 Fällen nur einer beschwerdefrei blieb; auch dieser hatte schon ein Rezidiv durchgemacht. Bei der Maternitätstetanie sind einzelne Todesfälle bekannt (Trousseau, Schmidlechner, Blažiček u. a.). Auch Übergang in chronische Tetanie wurde beobachtet. v. Frankl-Hochwart, Adler und Thaler und Novak halten daher die Prognose im Gegensatz zu Fellner für dubiös. Besonders ungünstig ist die Prognose der Tetania gastrica; hier kommt dazu, daß das Magenleiden selbst häufig die Prognose in ungünstiger Weise beeinflußt. Auch bei der Kindertetanie haben die Revisionen der jüngsten Zeit recht ungünstige Resultate bezüglich der Lebensdauer und besonders bezüglich der weiteren Entwicklung ergeben (Escherich, Thiemich, Birk und Potpetschnigg).

Nach Escherich starben 25% der an Tetanie erkrankten Spitalspfleglinge. Mit dem späteren Schicksal der an Tetanie erkrankten Kinder befaßten sich Thiemich und Birk in Breslau und Potpetschnigg in Graz. Beide Statistiken kommen zu dem Resultat, daß eine nicht geringe Anzahl dieser Kinder bald sterben. Die Nachuntersuchten waren nur selten ganz normal. Sie zeigten in der Mehrzahl Störungen der psychischen oder intelektuellen Entwicklung und besonders ein Zurückbleiben in der Sprachentwicklung.

Die **Therapie** der Tetanie sollte in erster Linie bestrebt sein, die fehlende resp. insuffiziente Epithelkörperchenfunktion zu ersetzen resp. zu bessern. Leider sind alle Versuche bisher erfolglos geblieben. Die bei der Schilddrüseninsuffizienz so wirksame Substitutionstherapie hat bisher noch zu keinem sicheren Resultat geführt. Daß die bei der Tetanie früher vielfach versuchte Schilddrüsenmedikation nicht erfolgreich war, ist heute verständlich. Auffallenderweise konnte aber auch durch Verfütterung oder subkutane Einverleibung von getrockneter Epithelkörperchensubstanz resp. von Extrakten derselben kein entscheidender Erfolg erzielt werden. Den günstigen Angaben weniger Autoren (Parathyreoidtabletten: Marinesco, Löwenthal, Wieprecht; Parathyreoantitoxin: Vassale) steht der negative Ausfall der exakten Versuche von Pineles und die Angaben vieler anderer Autoren gegenüber.

Pineles fand, daß weder stomachale, noch subkutane, noch intraperitoneale Einverleibung von Epithelkörperchenextrakt in großen Dosen die parathyreoprive Tetanie irgendwie zu beeinflussen vermag. Auch die Verfütterung von sehr großen Mengen von Pferde-Epithelkörperchenextrakt bei tetaniekranken Menschen blieb erfolglos. Man wird an die negativen Resultate der Pankreasfütterung (Langerhanssche Inseln) bei Diabetes erinnert. Die Epithelkörperchen sind eben keine Vorratsdrüsen.

Die Versuche, die Epithelkörperchen zu transplantieren, haben zuerst große Hoffnungen erweckt; v. Eiselsberg und später Payr haben die Schilddrüse in die Bauchwand resp. in die Milz transplantiert und (durch Mittransplantation der Epithelkörperchen) den Ausbruch der Tetanie verhindert.

Enderlen hat zuerst mikroskopisch nachgewiesen, daß die mit der Schilddrüse transplantierten Epithelkörperchen funktionsfähig bleiben, indem sie sich zum Teil regenerieren. Seither wurden zahlreiche Transplantationen von Biedl, Pfeiffer und Meyer, Halstead, Harvey, Cristiani, Leischner u. a. ausgeführt; auch beim Menschen wurden günstige Erfolge (zuerst von v. Eiselsberg) berichtet; günstige Erfolge wurden ferner gemeldet von Pool-Koecher (Transplantation in das Knochenmark), v. Garré, Boese und Lorenz und Danielsen. In späteren Fällen wurde auf der Klinik v. Eiselsberg aber ein befriedigender Erfolg vermißt. Leischner und Köhler haben deshalb die Frage nochmals studiert und kamen zu dem Schluß, daß die Epithelkörperchen sich ganz ähnlich verhalten wie die Schilddrüse, d. h. daß nur die Autotransplantation sicheren Erfolg verspricht, während bei der Homoiotransplantation die Epithelkörperchen zwar eine Zeitlang funktionieren, später aber doch der Resorption anheimfallen.

Als kausale Therapie wurde von Mac Callum und Voegtlin die Zufuhr von **Kalksalzen** empfohlen. Bei ektomierten Tieren soll dadurch der Erregungszustand gedämpft werden. Curschmann berichtet über Besserungen in drei Fällen von Tetanie bei Menschen, E. Meyer in einem Falle von Graviditätstetanie. Kahn und ich haben in einer Anzahl von Fällen die galvanische Erregbarkeit der Nerven in 2—3stündlichen Intervallen untersucht und selbst bei Zufuhr sehr großer Mengen von Calc. lact. nie einen deutlichen Einfluß auf dieselbe beobachtet. Auch die intramuskuläre Zufuhr von Calzine (v. Müller und Saxl) war erfolglos. Wenn die Annahme, daß bei der Tetanie die Assimilation von Kalk im Nervensystem gestört ist, zutrifft, so scheint mir der Mißerfolg ganz verständlich; der Tetaniker verhält sich gegen gesteigerte Kalkzufuhr ähnlich wie der Pankreasdiabetes gegen vermehrte Kohlehydratdarreichung. Hingegen wäre in Zuständen gesteigerter Kalkdissimilation ein Erfolg von der Kalkzufuhr zu erwarten. Vielleicht kann man die günstige Resultate der Kalktherapie bei Basedowscher Krankheit in dieser Weise erklären.

Es bleibt also bei der Tetanie vorderhand nur die symptomatische Therapie, die aber ebenfalls nahezu machtlos ist. Schwächere Sedativa wie Brom, Valeriana wirken überhaupt nicht. In schwereren Fällen kann man manchmal durch Chloralhydrat oder leichte Chloroformierung vorübergehend lindern. Levi gibt an, durch einen Aderlaß, Narbut, durch eine Lumbalpunktion guten Erfolg erzielt zu haben. Am besten erweisen sich noch Bettruhe, fleischarme Kost, protrahierte warme Bäder und Roborantien. Der Phosphorlebertran wird besonders bei den mit Osteomalazie komplizierten Fällen gerühmt. Bei der Säuglingstetanie empfiehlt Escherich Einschaltung von Tagen mit ganz knapper Kost; besonders wichtig ist, wenn möglich die Kuhmilch durch natürliche Ernährung zu ersetzen. Bemerkenswert ist die Angabe von Mac Carrison, daß bei einigen Fällen die Tetanie verschwand, als die Patienten ihren Wohnort wechselten. Bei Frauen ist die Konzeption zu verhindern ev., muß die Schwangerschaft unterbrochen werden. Gewisse Arzneimittel wie Ergotin sind bei der Graviditätstetanie zu vermeiden (Novak).

Einer besonderen Besprechung bedarf noch die Therapie der Tetania gastrica. Hier ist die Frage der Operation (Gastroenterostomie) lebhaft diskutiert worden. Während Albu rät, bei Komplikation mit Tetanie möglichst frühzeitig zu operieren, will Fleiner erst den ev. Erfolg der internen Behandlung abwarten. Auch Chvostek spricht der internen Behandlung das Wort. Die Erfolge der chirurgischen Behandlung scheinen nun sehr zur Operation zu ermutigen. Nach der neuesten Statistik von Wirth wurden von 21 operierten Fällen 17 dauernd geheilt, während nach einer älteren Statistik Albus die Mor-

talität der intern behandelten Fälle 77% beträgt. Die Frage ist aber viel komplizierter, als man nach dieser Statistik glauben sollte. In Fällen von sicherer Pylorusstenose ist ja die Operation nicht zu umgehen, hier fragt es sich nur, ob man gleich operieren soll oder ob man erst versuchen soll, den Zustand durch interne Behandlung zu bessern. Es wird hier sehr viel davon abhängen, ob die Magenwaschung vertragen wird. Die große Schwierigkeit liegt aber in der Diagnose der Pylorusstenose. Fälle von Reichmannscher Krankheit können alle Symptome der Pylorusstenose, verstärkte Peristaltik vor dem Röntgenschirm, ja selbst Antiperistaltik zeigen; auch in Fällen von echter „Magentetanie" sahen wir durch allabendliche Magenwaschung, fettreiche Trockendiät und Durstklysmen nicht nur die tetanischen Symptome verschwinden, sondern auch Verkleinerung des Magens und Aufhören des Pyloruskrampfes eintreten. In solchen Fällen wäre die Operation vielleicht unheilvoll gewesen.

b) Überfunktionszustände der Epithelkörperchen.

Es sind einzelne Fälle von Adenom der Epithelkörperchen bekannt, ohne daß sich Zustände gefunden hätten, die als Überfunktion gedeutet werden könnten (Erdheim). Auch die von Benjamins, Hulst, de Santi beschriebenen bis kindskopfgroßen Tumoren der Epithelkörperchen machten nur lokale Erscheinungen und verliefen sonst symptomlos. Bei Paralysis agitans, welche von Roussy und Clunet zu den Epithelkörperchen in Beziehung gebracht wurde, fand Erdheim in drei Fällen die Epithelkörperchen normal. Lundborg und Chvostek haben die Myasthenia pseudoparalytica auf Überfunktion der Epithelkörperchen bezogen. Chvostek versuchte darzulegen, daß die Krankheitsbilder der Myasthenie und Tetanie einander diametral entgegengesetzt seien. Beide sollen nur die quergestreifte Muskulatur unter Freilassen der Sphinkteren befallen. Das elektrische Verhalten sei bei der Myasthenie dem bei der Tetanie gerade entgegengesetzt. Dort finde sich Ermüdung der Akkommodation, hier Akkommodationskrampf. Beide kombinieren sich bisweilen mit Myxödem oder Morbus Basedowi. Der Befund von Anhäufungen von Zellinfiltraten und von diskontinuierlicher fettiger Degeneration der Muskelfasern, der außerordentlich häufig ist (Lit. s. bei Marburg), weist mehr darauf hin, daß die Myasthenie zu den Erkrankungen des Muskelsystems gehört; auch konnte neuerdings Haberfeld in zwei Fällen von Myasthenia gravis keine Veränderung der Epithelkörperchen finden (vergl. auch das I. Kapitel).

V. Kapitel.

Die Erkrankungen der Thymusdrüse.

Es ist noeh nieht lange her, daß die Thymus zum hormonopoetisehen System gereehnet wird. Ursprünglieh wurde sie als ein Bestandteil des lymphatisehen Apparates angesehen.

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die Thymusdrüse entwiekelt sieh als paariges Organ vom ventralen Teil der 3. Kiemenspalte (s. Abb. 3, S. 43). Beide Teile vereinigen sieh sehr früh; bei der Geburt liegt das Organ hinter dem Sternum naeh abwärts bis zum Herzbeutel, naeh oben etwas über die Ineisura jugularis emporreiehend. Beim Mensehen kommen selbständige oder mit der Sehilddrüse oder der Thymusdrüse selbst verbundene akzessorisehe Thymusläppehen vor. Die Thymusdrüse ist also entodermalen Ursprunges, doeh besteht heute noeh keine Einigkeit in den Ansehauungen über die Herkunft der in der fertigen Thymus und besonders in ihrer Rinde befindliehen lymphocytenähnliehen Gebilde. Die entodermale Abstammung der hauptsäehlieh im Mark liegenden polymorphen fixen Retikulumelemente und der sog. Hassalsehen Körperehen ist seit den Untersuehungen Hammars sieherstehend. Für die Thymuslymphoeyten nimmt Stöhr eine Entstehung dureh Teilung der epithelialen Gebilde an, während neuerdings Hammar und Maximow, der älteren Annahme von His und Stieda folgend, ein sekundäres Einwuehern mesodermaler Gebilde vertreten. Naeh der letzteren Ansehauung gehört also die Thymusdrüse teilweise zum lymphatisehen Apparat; es findet sieh in ihr eine „Symbiose von Zellen verschiedener Keimblätter"; sie beteiligt sieh mit an der Produktion von Lymphoeyten. Naeh Nägeli ist sie sogar eine Hauptbildungsstätte der Lymphoeyten im jugendliehen Alter. Dafür spreehen naeh Nägeli auch phylogenetisehe Momente, da bei den Amphibien die Thymusdrüse die Quelle der Lymphoeyten sein soll, wenn Lymphdrüsen noeh fehlen. Die Angabe von Ivar Bang, daß die Thymusdrüse mindestens 5—6 mal mehr Nukleinate enthält als die Lymphdrüsen, sprieht nieht unbedingt gegen diese Annahme, da ja aueh die erwähnten epithelialen Elemente mit analysiert werden.

Das Gewicht der Thymusdrüse nimmt naeh der Geburt noeh weiter zu, erst mit dem Eintritt der Geschlechtsreife sistiert naeh den Angaben von Hammar, v. Sury, Sehridde, Ronconi, Pappenheimer u. a. das Waehstum; das Thymusgewebe atrophiert allmählieh und wird zum Teil dureh Fett ersetzt, doch erhalten sieh aueh bis in das späte Alter noeh beträehtliche Reste von Thymusgewebe. Aueh noeh im höheren Alter fand Hammar mitotisehe Vermehrung der Lymphoeyten und Neubildung Hassalseher Körperehen. Neben dieser Altersinvolution gibt es aueh eine akzidentelle Involution; Hammar und Jonson haben gezeigt, daß sieh bei hungernden Tieren das Gewieht der Thymusdrüse hauptsächlich dureh Verlust der Lymphoeyten sehr raseh vermindert. Auch bei der Einsehmelzung der Thymusdrüse dureh Röntgenbestrahlung

erweist sich das Retikulum viel resistenter als die Lymphocyten. Die akzidentelle Involution findet sich auch bei vielen chronischen zu Marasmus führenden Krankheiten. Besonders ausgeprägt ist sie bei der Pädatrophie (Farret). Auch im höheren Alter kommt es nach Hammar unter Umständen noch zur akzidentellen Involution, ein Beweis, daß noch funktionsfähiges Drüsengewebe dagewesen ist.

Physiologie. Über die Frage, ob die Thymusdrüse für den Organsimus ein lebenswichtiges Organ sei, hat bis in die neueste Zeit keine Einigkeit geherrscht. Friedleben, Langerhans u. a. sahen nach Exstirpation der Thymusdrüse die Versuchstiere sich ungestört weiter entwickeln, hingegen fanden andere Autoren, von denen ich nur Tarulli und Lo-Monaco, Ghika, Cozzolino, Basch, Sommer und Flörken und Ranzi und Tandler nenne, bei Hunden, Kaninchen, Katzen und anderen Tieren vorübergehend schwere Wachstumsstörungen auftreten, welche sich später wieder ausglichen. Die neuesten Untersuchungen stammen von Klose und Vogt und von Matti. Sie machen es höchst wahrscheinlich, daß jene erwähnten Störungen nicht mehr ausgeglichen werden können, wenn die Exstirpation der Thymusdrüse bereits bei ganz jungen, nur wenige Tage alten Tieren erfolgt.

Klose und Vogt operierten 25 Hunde. Die beobachteten Erscheinungen sind kurz folgende. Nach einem Latenzstadium von ca. 14 Tagen zeigen die Versuchstiere allmählich eine schwammige, weiche Haut, einen ,,pastösen Habitus". Sie beginnen durch ein geringeres Längenwachstum der Extremitäten im Wachstum zurückzubleiben, die Knochen werden deutlich biegsamer. Übereinstimmend mit Basch fanden Klose und Vogt, daß die Ossifikation verlangsamt ist und daß, wenn Frakturen gesetzt werden, die Kallusbildung sehr schlecht ist oder ausbleibt. Der Aschengehalt der Knochen ist wesentlich herabgesetzt. Basch fand auch, daß in diesem Stadium die Kalkausscheidung wesentlich gesteigert ist.

Die galvanische Übererregbarkeit, die Basch bei thymektomierten Tieren fand, ist auf Mitexstirpation im Thymusgewebe eingeschlossener Epithelkörperchen zurückzuführen.

Nach Ranzi und Tandler ist in diesem Stadium auch die Dentition verzögert; die Hunde setzen reichlich Fett an (Stadium adipositatis, nach Klose und Vogt). An dieses schließt sich endlich ein Stadium cachecticum. Trotz gesteigerter Freßlust nehmen die Tiere rasch ab, es tritt Muskelzittern auf, der Hämoglobin- und Erythrocytengehalt des Blutes geht herunter, chemotaktische Reize wie z. B. die Injektion von Nukleinsäure bleiben wirkungslos, die Tiere werden träge und müde, es treten koordinatorische Störungen auf und endlich gehen sie in einem komaähnlichen Zustande zugrunde. Verfütterung oder Injektion von Thymussubstanz verschlechtert nur den Zustand.

Etwas anders schildert H. Matti den Zustand nach Thymektomie bei ganz jungen Tieren. Nach einer Latenzzeit von ca. 4 Wochen, während der die Tiere nur im Wachstum zurückbleiben, stellen sich Erscheinungen im Knochensystem ein, die denen hochgradigster Rachitis ganz gleich sind. Es kommt zu hochgradiger Erweichung und Verkrümmung der Knochen und zu Rosenkranzbildung; es findet sich mangelhafte Kalkapposition, das Knochenmark ist hyperämisch, die Umbildung in Fettmark ist verlangsamt. Die Epiphysenfugen sind um ein Mehrfaches verbreitert. Die Untersuchung des Blutes ergibt nur, daß die normalerweise mit zunehmendem Alter erfolgende Abnahme der Lymphocyten und die Zunahme der neutrophilen Elemente verlangsamt ist. Das Nebennierenmark fand Matti verbreitert. Außerdem soll sich eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse und des Pankreas gefunden haben.

Die graue Substanz des Rückenmarks zeigt, wie schon Klose und Vogt angegeben haben, Zeichen vermehrten Abbaus. Zum Schluß verlieren die Tiere überhaupt die Fähigkeit sich weiter zu bewegen, es stellt sich hochgradige Kachexie ein, die zum Exitus führt. Die Muskeln zeigen hochgradige Inaktivitätsatrophie mit Übergängen zur degenerativen Atrophie.

Nach Thymektomie bei etwas älteren Tieren treten diese Erscheinungen nur vorübergehend auf, doch soll nach Klose und Vogt gleichzeitige Milzexstirpation auch jetzt noch meist den Tod der Versuchstiere herbeiführen. Dies soll darauf hindeuten, daß die Milz wenigstens einen Teil der Thymusfunktion übernimmt. Matti konnte dies nicht finden.

Erwähnenswert ist noch, daß Kastration bei jungen Tieren die Thymusinvolution wesentlich verzögert und daß stärkere sexuelle Betätigung sie beschleunigt (Calzolari, Hendersson, N. Paton und Goodall u. a.). Damit stimmt überein, daß Tandler und Groß bei Eunuchen die Thymusdrüse hyperplastisch fanden.

Die Versuche mit Hyperthymisation von Svehla haben zum Teil ihre Bedeutung verloren, seit sich herausstellte, daß die depressorische Wirkung intravenös eingeführter Thymusextrakte nicht spezifisch ist, sondern auf Gerinnungen in der Blutbahn beruht (Popper).

Pathologie und Klinik. Unsere Kenntnisse über die Bedeutung der Thymusdrüse für die Klinik sind äußerst mangelhaft. Von Ausfallserscheinungen der Thymusdrüse beim Menschen wissen wir so gut wie nichts.

Bei der Autopsie neugeborener resp. ganz kleiner Kinder ist in einigen Fällen Aplasie der Thymusdrüse gefunden worden. Die erste Angabe stammt von Bischoff. Clark beschreibt ein acht Monate altes Kind, das bis zum sechsten Monat gesund war. Dann entwickelten sich hydropische Schwellungen. Die Autopsie ergab linksseitige Hydronephrose und Aplasie der Thymusdrüse. v. Sury berichtete über einen Fall von angeborenem gänzlichen Defekt der Thymusdrüse bei einem an Pneumonie verstorbenen drei Wochen alten Kind. Sehr häufig scheint Aplasie der Thymusdrüse mit anderen Mißbildungen und besonders mit Entwicklungshemmung des Gehirns vorzukommen (Winslow, Bourneville, Katz u. a.). Andererseits weist G. Anton auf das gleichzeitige Vorkommen von Thymushyperplasie und Gehirnhypertrophie hin.

In neuester Zeit sind einigemal Totalexstirpationen der Thymusdrüse wegen Trachealstenose ausgeführt worden (siehe später). Sehr bemerkenswert ist die Angabe von Koenig, daß nach Resektion der Thymusdrüse, die bei einem neunmonatlichen Kind wegen Dyspnoe ausgeführt wurde, die Atmung normal wurde, daß sich aber nachher eine schwere Rachitis einstellte, das Kind lernte erst mit 4½ Jahren gehen. In den übrigen Fällen fehlen Angaben über den späteren Verlauf. Nach den bisherigen Erfahrungen im Tierexperiment wäre eigentlich eine totale Exstirpation der Thymusdrüse bei ganz kleinen Kindern zu widerraten.

Das ganze klinische Interesse hat sich bisher jenen Fällen zugewandt, welche eine Hyperplasie der Thymusdrüse und eine Persistenz resp. Reviviszenz aufweisen[1]). Kopp hat zuerst 1855 das Interesse der ärztlichen Welt auf jene plötzlichen Todesfälle im jugendlichen Alter gelenkt, welche unter Zyanose und Stridor eintreten und bei denen die Sektion nichts als eine hyperplastische Thymusdrüse ergibt. Die umfangreichen Untersuchungen Friedlebens, welche in dem Satze: „Es gibt kein Asthma thymicum" gipfelten,

[1]) Persistenz der Thymusdrüse ist eigentlich ein unrichtiger Ausdruck, da jeder Mensch eine Thymusdrüse zeitlebens besitzt; besser als „Persistenz" ist höherer Parenchymwert, als es dem betreffenden Alter zukommt; auch eine „Reviviszenz" ist noch nicht sicher, da keine sicheren Kriterien dafür bekannt sind.

haben diese Lehre für lange Zeit unterdrückt. Erst Grawitz hat im Jahre 1888 an der Hand von zwei Fällen wieder auf die forensische Bedeutung der Thymushyperplasie hingewiesen. Bisher hatte man nur das rein mechanische Moment bei diesen Todesfällen im Auge gehabt. 1889 hat dann A. Paltauf auf die häufige Kombination von Thymushyperplasie, Status lymphaticus und Verengerung des Gefäßsystems hingewiesen und die Todesursache nicht in einer mechanischen Ursache, sondern in einer vegetativen Störung, die er als lymphatisch-chlorotische Konstitution bezeichnete, gesehen. Ortner berichtete neben anderen über angeborene Enge des Aortensystems bei plötzlichen Todesfällen, v. Kundrat über Status lymphaticus mit mehr oder weniger großer Thymusdrüse bei plötzlichen Todesfällen in Narkose, Schnitzler u. a. über Narkosetod bei Basedowfällen mit Thymuspersistenz und Status lymphaticus. Von Pott stammt eine ausgezeichnete Schilderung der plötzlichen Todesfälle im Kindesalter. Die meisten Autoren schlossen sich der Ansicht A. Paltaufs an, indem sie das mechanische Moment für bedeutungslos erklärten und eine durch toxische Momente bedingte Labilität des Organismus resp. des Herzgefäßsystems in den Vordergrund stellten. Besonders interessant sind Beobachtungen von familiärem Auftreten dieser plötzlichen Todesart (Perrin, Hedinger u. a.). Einzelne Autoren hielten jedoch immer an der mechanischen Ursache durch Kompression der Trachea durch die Thymusdrüse fest.

Die Frage ist auch heute noch nicht völlig geklärt, doch scheint wenigstens die Richtung, in welcher eine Klärung zu erwarten ist, gegeben. Besonders erschwerend wirkte der Umstand, daß der Status lymphaticus und große Thymusdrüse so häufig nebeneinander vorkommen. Beide stehen aber anscheinend nur in einem bedingten Verhältnis zueinander. Wie wir in einem späteren Kapitel sehen werden, ist der Befund von Schwellung des lymphatischen Apparates ev. mit Mononukleose im Blute etwas ungemein Häufiges. Wir finden dies bei zahlreichen Blutdrüsenerkrankungen, bei chronischen Infektionskrankheiten, bei den Vagusneurosen etc. Diese Hyperplasien weichen histologisch weit voneinander ab. Es ist auch ohne weiteres klar, daß nicht jede chronische Schwellung des lymphatischen Apparates mit einer gesteigerten chemischen Funktion einhergehen wird. Ebenso finden wir auch die Thymushyperplasie und Thymuspersistenz resp. Reviviszenz gerade auch bei den Blutdrüsenerkrankungen außerordentlich häufig. Wenn wir uns der Ansicht anschließen, daß die Thymusdrüse zum Teil mesodermalen Ursprungs ist, also zum Teil dem lymphatischen Apparate angehört, so wäre die häufige Kombination von großer Thymusdrüse und Status lymphaticus nicht unerklärlich. Doch gibt es sicher auch eine abnorm große Thymusdrüse ohne Status lymphaticus, also einen Status thymicus.

Die Untersuchungen der letzten Jahre scheinen hier ein bedeutsames unterscheidendes Merkmal gebracht zu haben. Wiesel und Hedinger haben darauf hingewiesen, daß der Status lymphaticus mit einer Hypoplasie des chromaffinen Gewebes einhergehe. Hedinger fand dann in fünf Fällen von reiner Thymushyperplasie die Nebennieren und das ganze chromaffine Gewebe auch bei mikroskopischer Untersuchung vollständig normal entwickelt. Auch v. Sury weist darauf hin, daß bei der sog. Mors thymica der Neugeborenen das chromaffine Gewebe immer gut entwickelt ist und daß erst mit der Ausbildung des Status lymphaticus die Hypoplasie des chromaffinen Gewebes einsetzt. Bei Fällen mit reiner Thymushyperplasie dürfte wohl auch die Lymphocytose des Blutes fehlen[1]).

[1]) Beim reinen Status thymicus ist oftmals das epitheliale Thymusgewebe, i. e. das Retikulum und dessen Derivate hyperplastisch, während die kleinen Thymuszellen durchaus nicht wesentlich vermehrt sein müssen, im Gegensatz zum Status lymphaticus (Wiesel).

Wenden wir uns nun wieder der Frage der Mors thymica zu. v. Sury hat diesen Punkt in einer lichtvollen und durch ihre strenge Kritik wohltuenden Darstellung behandelt. Er stützt sich auf ein Material von 200 gerichtlichen Sektionen, bei welchen die Thymusdrüse berücksichtigt wurde. v. Sury weist zuerst darauf hin, daß die Größe der Thymusdrüse außerordentlich schwankt und daß daher die Diagnose einer Thymushyperplasie oft sehr willkürlich ist. Ferner betont er, daß bei plötzlichen Todesfällen von anscheinend bisher ganz gesunden Kindern kapilläre Bronchitiden sehr häufig seien und leicht übersehen werden können. Trotzdem werden wir bei den in jüngster Zeit veröffentlichten Fällen von „Asthma thymicum", die durch teilweise oder völlige Exstirpation der Thymusdrüse von ihren Beschwerden sofort geheilt wurden, die Bedeutung des mechanischen Momentes kaum in Abrede stellen können. Klose und Vogt stellen acht solche Fälle zusammen. Der erste Fall wurde von Rehn operiert (mitgeteilt von Purucker). Es handelte sich um ein $2\frac{1}{2}$jähriges Kind. Seither sind noch eine Reihe weiterer Fälle operiert worden (Literatur siehe bei Wiesel). Besonders erwähnt sei nur der Fall von Hinrichs, bei dem die hyperplastische Thymusdrüse neben Behinderung der Atmung sogar zu hochgradiger Störung der Nahrungsaufnahme führte. Auch die Wirkung der Röntgenbestrahlung wird neuerdings gerühmt (Friedländer, Myers, Rachford, Ribadeau und Weil). In dem Falle von Ribadeau und Weil handelte es sich um ein zwei Monate altes Kind mit hochgradiger Atemnot auf Grund von Thymushyperplasie. Nach intensiver Röntgenbestrahlung verschwanden die dyspnoischen Erscheinungen innerhalb von zwei Tagen, später erfolgte der Tod durch Masern. Die Autopsie ergab fibröse Atrophie der Thymusdrüse.

Die Anfälle von Dyspnoe, Zyanose, Stridor und ev. Heiserkeit, die in allen diesen Fällen beobachtet wurden, sprechen wohl für ein rein mechanisches Moment. Ob in den reinen Fällen von Status thymicus neben oder außer diesem mechanischen Moment noch eine toxische Beeinflussung durch Hyperthymisation vorkommt, müssen wir vorderhand dahingestellt sein lassen, doch habe ich kaum einen Anhaltspunkt für diese Annahme entdecken können. Die bisher bekannten Basedowfälle, bei denen der Tod in der Narkose plötzlich erfolgte, zeigten neben der Thymushyperplasie regelmäßig auch einen ausgesprochenen Status lymphaticus und sind sonst durch mancherlei Momente kompliziert.

Ferner sei erwähnt, daß die Thymusdrüse auch der Ausgangspunkt bösartiger Geschwülste und der Sitz entzündlicher Prozesse sein kann. Irgendwelche Anhaltspunkte für die Physiologie haben die zahlreichen bisher beobachteten Thymusgeschwülste nicht gegeben. v. Neusser beschrieb einen Fall von Sarkom der Thymusdrüse. Der 25jährige Patient war auffallend groß und zeigte Hypoplasie der Genitalien. Wir beobachteten vor kurzem einen Fall von Karzinom. Auch hier bestand Hochwuchs. Die Entwicklung des Genitales war aber völlig normal. Bemerkenswert ist noch ein Fall von Bramwell, bei dem sich neben einem Sarkom der einen Nebenniere auch ein Sarkom der Thymusdrüse fand. Endlich sei erwähnt, daß in zahlreichen, aber nicht allen Fällen von Myasthenia gravis Hyperplasie der Thymusdrüse und Veränderungen in den Muskeln gefunden wurden, die als Lymphosarkom angesprochen wurden. Diese Deutung ist allerdings nicht sicher, da in den Muskelmetastasen auch Hassalsche Körperchen vorkommen. Es handelt sich daher eher um Retikulumtumoren.

Wenn wir aus dem angeführten Tatsachenmaterial das Resumé ziehen, so ist nicht zu leugnen, daß die physiologische Bedeutung der Thymusdrüse trotz der enormen Arbeit, die bisher auf diesen Gegenstand verwendet wurde,

noch unklar ist. Die Zerstörung des Organs durch Geschwülste oder entzündliche Prozesse, die uns sonst in der Pathologie der Blutdrüsen so wichtige Aufschlüsse gebracht hat, ist hier anscheinend ganz ohne Bedeutung. Nach der operativen Entfernung der Drüse im frühesten Kindesalter sind bisher mit Ausnahme des vorhin erwähnten Falles von König keine Ausfallserscheinungen beobachtet worden. Doch darf man nicht vergessen, daß es sich meistens wohl nur um Resektionen gehandelt hat und daß auch in den meisten Fällen bisher Angaben über den weiteren Verlauf fehlen. Auch muß mit dem Vorhandensein akzessorischer Thymusläppchen in solchen Fällen gerechnet werden.

Ebensowenig geklärt scheint mir bisher die Bedeutung der Thymushyperplasie für die Pathologie. Nur die Bedeutung des mechanischen Momentes steht in manchen Fällen sicher; dieses ist aber für die Frage der Hyperthymisation ganz belanglos. Im übrigen wissen wir eigentlich nur, daß sich in einer großen Anzahl sehr verschiedenartiger Zustände Thymusdrüsen mit supranormalem Parenchymwert finden. Besonders ist dies bei den Erkrankungen der Blutdrüsen der Fall. Thymushyperplasie finden sich sehr häufig bei Morbus Basedowi, anscheinend auch bei der Akromegalie, bei der hypophysären Dystrophie, beim Myxödem, beim Eunuchoidismus etc. Sie kommt also ebensowohl bei Zuständen von glandulärer Überfunktion wie von Funktionsverminderung vor. Ich glaube daher, daß gegenüber Theorien, die besonders die häufige Koinzidenz von Morbus Basedowi und Thymushyperplasie erklären wollen, große Skepsis am Platz ist. Aus demselben Grunde scheinen mir auch die Korrelationen, die nach der Ansicht vieler moderner Autoren zwischen der Thymusdrüse und den anderen Blutdrüsen bestehen sollen, bisher noch recht hypothetisch.

Auch die Versuche, künstlich eine Hyperthymisation zu erzeugen, scheinen bisher kaum ausreichend. Die alten Versuche Svehlas sind, wie schon vorhin erwähnt, nicht beweiskräftig. Die wenigen Versuche von Hart mit Injektion von zerriebener Basedowthymus resp. die von Bircher mit Implantation von Basedowthymus bei Tieren sind höchst bemerkenswert, aber eine Lehre von der Hyperthymisation läßt sich darauf wohl noch nicht gründen[1]). Auch die Hypothese, die Wiesel am Schluß seiner ungemein sorgfältigen Bearbeitung der Thymuspathologie gibt, scheint mir vorderhand noch sehr wenig gestützt. Wiesel nimmt an, daß die Thymusdrüse ein vagotonisierendes Sekret an die Blutbahn abgebe und sieht speziell die reichlich in der Thymusdrüse vorhandenen eosinophilen Zellen als die Ursprungsstätte dieses dem Adrenalin entgegenwirkenden Prinzips an. Wiesel identifiziert also in dieser Hinsicht Status thymicus und Status lymphaticus, während er doch selbst bemüht ist, in anatomischer Hinsicht diese beiden Zustände voneinander abzugrenzen.

[1]) Über den „thyreogenen" Morbus Basedowi siehe Kapitel Schilddrüse S. 61 und 74.

VI. Kapitel.

Die Erkrankungen der Hypophyse.

Seit Pierre Marie das Krankheitsbild der Akromegalie schuf und in ätiologische Beziehung zur Hypophyse setzte, ist die Literatur über Experimentalforschung und Klinik der Hypophyse enorm angeschwollen. Trotzdem herrscht in unseren Anschauungen über die Pathogenese der hieher gehörigen Krankheitsbilder noch wenig Übereinstimmung. Der hauptsächlichste Grund liegt darin, daß wir auch heute über die physiologische Bedeutung dieses Organs noch wenig wissen, jedenfalls viel weniger als über die der Schilddrüse. Daran ist besonders die schwere Zugänglichkeit des Organs für experimentelle Eingriffe schuld, ferner der Umstand, daß wir es eigentlich mit zwei räumlich innig verbundenen und in eine starre Knochenhöhle eingeschlossenen Organen zu tun haben. Die morphologische und embryologische Selbständigkeit derselben läßt auch eine gewisse physiologische Selbständigkeit erwarten. Man kann daher von einem Hypophysenapparat sprechen, der gewisse Analogien mit dem Schilddrüsenapparat (Schilddrüse und Epithelkörperchen) und dem später zu besprechenden Nebennierenapparat (Rinde und chromaffines Mark) aufweist. Die Differenzierung der den beiden Systemen zukommenden pathologischen Erscheinungen ist hier noch mehr erschwert als bei den anderen Blutdrüsenpaaren, da infolge Einschließung derselben in die starre Knochenhöhle eine Erkrankung des einen Organs nur selten das andere völlig unbeteiligt läßt.

Bei dem Versuch, die Krankheitsbilder des Hypophysenapparates abzugrenzen und zu erklären, scheinen mir folgende vier Punkte berücksichtigenswert: 1. Die eigentümlichen topographischen Verhältnisse, 2. die embryologische Entwicklung, 3. eine gewisse physiologische Selbständigkeit und 4. die mannigfachen Analogien, die zwischen dem drüsigen Organ des Hypophysenapparates und der Schilddrüse bestehen.

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die normale Hypophyse des Menschen wiegt durchschnittlich etwas mehr als 0,5 g. Sie besteht aus dem drüsigen Vorderlappen und dem nervösen Hinterlappen. Beide liegen in der Sella turcica, in welche sich durch das Foramen sellae turcicae die Dura einsenkt und beide gemeinschaftlich umkleidet. Vom Vorderlappen ragt nur ein schmaler Fortsatz in den sog. Hypophysenstiel empor, der Hinterlappen steht durch das Infundibulum direkt mit dem Gehirn in Verbindung. Vom 3. Ventrikel dringt ein sich verschmälernder Spalt, Recessus infundibuli, tief in den Hypophysenstiel ein. Das folgende Erdheim nachgebildete Schema veranschaulicht diese Verhältnisse: Ch. = Chiasma; V.L. = Vorderlappen; H.L. = Hinterlappen; Pl. eh. = Plattenepithelhaufen; R.C. = Rathkesche Cyste; F. = Fortsatz; E. = Endanschwellung des Fortsatzes; R. i. = Recessus infundibuli; I. = Infundibulum; D. = Dura; D_2 = Diaphragma sellae; A. = Arachnoidea.

Der Vorderlappen wird von Ästchen der Carotis interna, der Hinterlappen

von der Pia mater aus versorgt. Die Venen münden in den Sinus circulosus Ridleyi. Vorder- und Hinterlappen werden von einer Kapsel der Dura mater umgeben, die den Sellaeingang in Form eines Diaphragmas überwölbt, das vom Infundibularstiel durchbohrt wird.

Der Vorderlappen besteht größtenteils aus Epithelschläuchen. Hier finden sich chromophile Zellen, in welchen Benda durch eine spezifische Färbung eosinophile und basophile Granula nachgewiesen hat. Ferner finden sich hier nicht granulierte Zellen, die sog. Hauptzellen, aus denen sich nach Erdheim und Stumme in der Schwangerschaft die sog. Schwangerschaftszellen entwickeln.

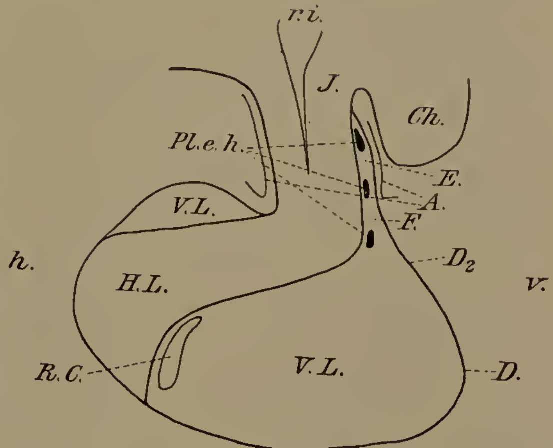


Abb. 30. Schema des Baues der Hypophyse. (Nach Erdheim.)

Nach rückwärts wird der Vorderlappen durch ein schlecht vaskularisiertes Bindegewebsstratum von der sog. Pars intermedia abgegrenzt. Der besondere histologische Charakter der Pars intermedia wurde besonders von Herring

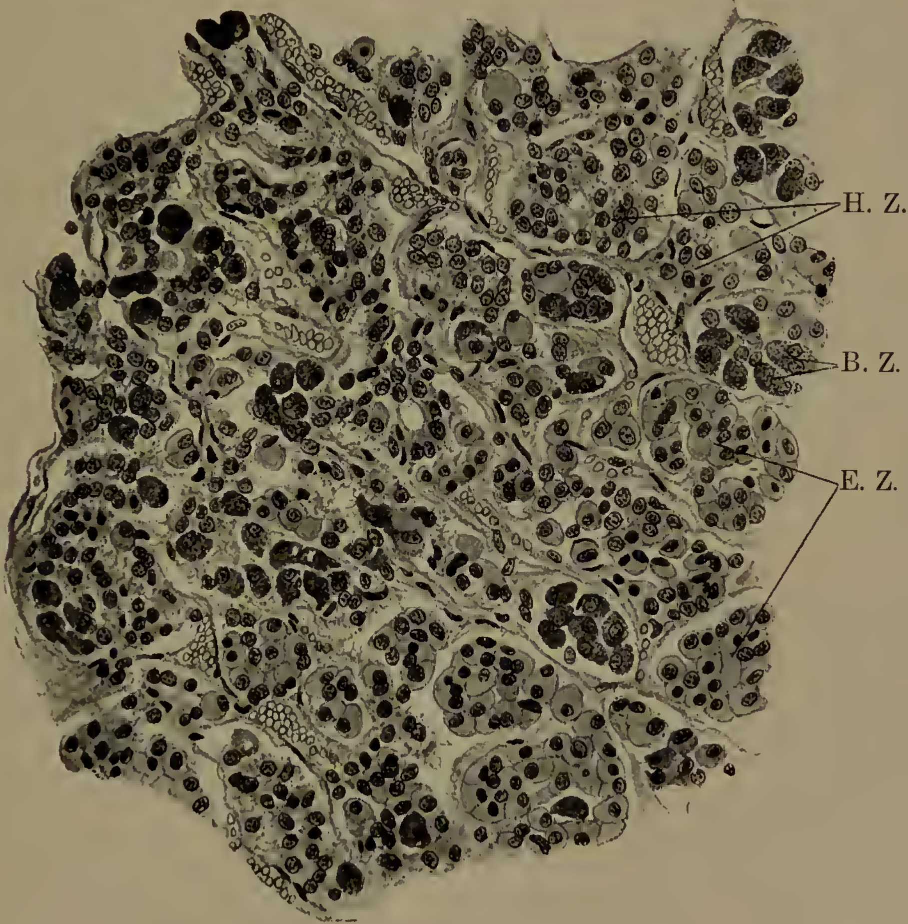


Abb. 31. Vorderlappen der Hypophyse.
E. Z. = eosinophile Zellen. B. Z. = basophile Zellen. H. Z. = Hauptzellen.

hervorgehoben. Hier finden sich mit Kolloid gefüllte follikelähnliche Gebilde. Diese Zellschicht wird auch Korkschicht oder Peremeschkosche Markschicht genannt. Ferner liegt hier die sog. Rathkesche Cyste.

Der Hinterlappen besteht aus Gliagewebe und zerstreut liegenden Zellen, deren Charakter noch nicht feststeht, und aus Nervenfasern.

Die Hypophyse macht in der Schwangerschaft beim Menschen eigenartige Veränderungen durch. Comte fand zuerst bei sechs Schwangeren Vergrößerung der Hypophyse und Vermehrung aller Zellarten. Später haben Erdheim und Stumme diese Veränderung der Hypophyse sorgfältig studiert. Die Vergrößerung bezieht sich nach diesen beiden Autoren nur auf den Vorderlappen. Die Größenunterschiede sind sehr beträchtlich. Während das Gewicht der Hypophyse bei einer Nullipara durchschnittlich 61,8 cg beträgt, fanden Erdheim und Stumme bei Primiparen durchschnittlich 84,7, bei Multiparen 106 cg.

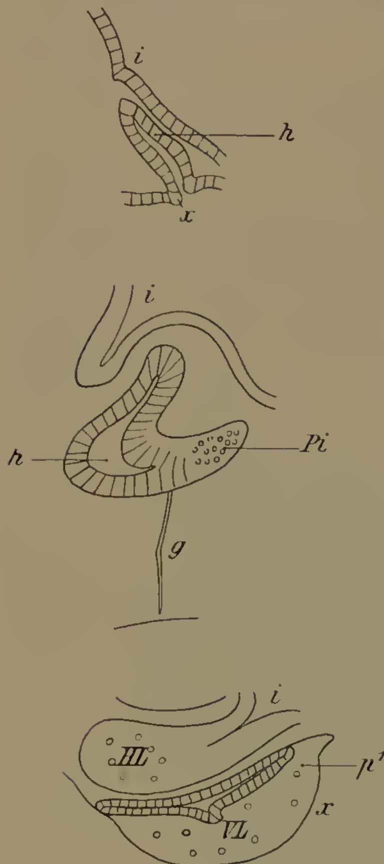


Abb. 32. Entwicklung der Hypophyse.

Die Hypophyse zeigt durch ihre Lage besondere Beziehungen zum Chiasma nervorum opticorum und zum dritten und sechsten Hirnnerven.

Die embryologische Entwicklung des Hypophysenapparates wird durch folgende drei Skizzen, welche der Arbeit Erdheims resp. der von Mihalkovics entnommen sind, veranschaulicht:

i = infundibulum,
h = Rathkesche Tasche,
x = Grenze zwischen Epithel, stammend aus der ektodermalen primären Mundbucht und dem entodermalen Kopfdarm.
Pi = solider Fortsatz (Vorderlappen),
g = Hypophysengang,
x = ursprüngliche Insertion des Hypophysenganges,
p_1 = Fortsatz der ausgewachsenen normalen Hypophyse,
x = Ansammlung von Plattenepithelhaufen, wahrscheinlich Reste des Hypophysengangs aus dem Epithel der Mundbucht stammend, während das Epithel des Hypophysenganges kubisch ist.

Der nervöse Lappen der Hypophyse stammt vom Diencephalon. Hier entwickelt sich eine taschenartige Vorstülpung (Processus infundibularis), dem sich während der vierten Woche eine ähnliche vom Epithel der Mundbucht stammende Tasche (Rathkesche Hypophysentasche) anlegt. Bei den niederen Tierklassen findet eine innige räumliche Verbindung zwischen beiden statt, indem der Infundibularstiel, der bei diesen Tierklassen überdies viel stärker entwickelt ist. glockenartig vom epithelialen Teil überlagert wird (vgl. Edinger, Bau der nervösen Zentralorgane des Menschen und der Tiere, 2. Bd. 7. Aufl. 1908). Beim Menschen ist die räumliche Beziehung zwischen Vorderlappen und Hinterlappen der Hypophyse keine so ausgedehnte. Hier ist der Hinterlappen überhaupt sehr viel weniger entwickelt.

Die Frage, ob die Pars intermedia entwicklungsgeschichtlich zum Vorderlappen oder zum Hinterlappen gehört, scheint mir nach dem, was ich in der Literatur über diesen Gegenstand finden konnte, noch nicht geklärt. Bemerkenswert ist jedenfalls die Tatsache, daß bei Loslösung des Vorderlappens vom Hinterlappen die Pars intermedia immer am Hinterlappen bleibt, wie auch Cushing angibt, und daß wie vorhin erwähnt Vorderlappen und Pars inter-

media durch ein Bindegewebsstratum getrennt sind. Diese Frage scheint mir in klinischer Beziehung sehr wichtig zu sein. Hinterlappen und Pars intermedia enthalten bekanntlich eine blutdrucksteigernde und diuretisch wirkende Substanz, die in ihrer Wirkung eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Adrenalin zeigt. Es wäre daher nicht unmöglich, daß die Pars intermedia ähnliche entwicklungsgeschichtliche Beziehungen zum Nervensystem hat, wie dies von dem chromaffinen Gewebe nachgewiesen ist.

Die Analogie in der Entwicklung des drüsigen Lappens der Hypophyse mit der Entwicklung der Schilddrüse liegt auf der Hand. Beide waren ursprünglich Drüsen mit äußerer Sekretion. Ebenso wie der Hypophysengang verkümmert auch der Ductus thyreoglossus; auch dieser hinterläßt Zellhaufen, welche hauptsächlich aus geschichtetem Pflasterepithel bestehen. Nach den neueren Untersuchungen von Haberfeld kann der Hypophysengang besonders bei Schädelmißbildungen persistieren. Auch bei der Akromegalie hat man dies beobachtet (Ettore Levi). Für die Pathogenese der Akromegalie ist, wie wir später sehen werden, von besonderer Bedeutung, daß sich sowohl am Rachendach als auch längs des persistierenden Canalis craniopharyngeus Ansammlungen von typischem Drüsenepithel finden können, welche Adenome bilden können.

Der drüsige Vorderlappen der Hypophyse ist eine echte Blutdrüse. Es ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß sein Sekret durch den Hinterlappen abströme. Dagegen spricht schon die separate Blutversorgung, ferner der Umstand, daß der Hinterlappen entfernt werden kann, ohne daß der Vorderlappen seine Funktion einstellt (Crowe, Cushing and Homans), und endlich die Beobachtung v. Cyons, daß bei Hypophysen von Rindern und Schafen der Vorder- und Hinterlappen durch kleine Knochenplättchen voneinander getrennt sein können. Es ist wohl anzunehmen, daß ähnlich wie bei der Schilddrüse die Lymph- resp. Blutgefäße den Abzugskanal für das innere Sekret des Vorderlappens bilden.

Das Sekret des Hinterlappens soll sich durch den Recessus infundibuli in den dritten Ventrikel ergießen. Cushing und Götsch fanden, daß die Cerebrospinalflüssigkeit im Tierexperiment den Blutdruck in analoger Weise steigert, wie dies das Infundibularextrakt tut. Es scheint mir der Nachweis noch wünschenswert, daß die Cerebrospinalflüssigkeit auch die gleiche diuretische Wirkung wie das Pituitrinum infundibulare besitzt.

a) Die Akromegalie.

Hyperpituitarismus, Mariesche Krankheit.

Begriffsbestimmung. Unter Akromegalie versteht man eine Erkrankung, die durch das Größerwerden der gipfelnden Teile (Nase, Lippen, Zunge, Unterkiefer, Hände und Füße) und durch hyperplastische Veränderungen am ganzen Knochensystem ausgezeichnet ist. Meist entwickelt sich eine beträchtliche Vergrößerung der Hypophyse; dies führt zur Erweiterung der Sella turcica. Dadurch kommt es zu der Lokalisation entsprechenden Hirndrucksymptomen. Dazu gesellen sich sehr häufig Veränderungen der Schilddrüse hyperplastischer Art, ferner stärkere Betonung der Funktion der interstitiellen Drüse, ferner bisweilen nach vorübergehender Steigerung sehr häufig Erlöschen der Funktion der Generationsdrüse, ferner anscheinend häufig Hyperplasie der Nebennierenrinde. Auch der Erregungszustand vegetativer Nerven ist bisweilen in mannigfaltiger Weise gesteigert. Später kommt es sehr häufig zu raschem Hinwelken des Körpers und Degenerations-

erscheinungen mannigfaltiger Art. Der pathologisch-anatomische Befund an der Hypophyse ist der eines Adenoms oder Adenokarzinoms des Vorderlappens. Man führt die Akromegalie heute auf eine Funktionssteigerung der glandulären Hypophyse zurück.

Vorkommen. Die Akromegalie ist keine sehr seltene Erkrankung. Sie scheint nicht irgend ein Land oder einen Volksstamm zu bevorzugen. Ihr Beginn fällt meist zwischen das 20. und 40. Lebensjahr, häufiger zwischen das 20. und 30. Lebensjahr (Sternberg). Nach diesem Autor soll bei Frauen der Beginn gewöhnlich später fallen als bei Männern. Es gibt auch seltene Fälle von Akromegalie, deren Beginn ins Kindes- oder Adoleszentenalter fällt. Diese sind von prinzipieller Wichtigkeit; ich komme auf dieselben bei Besprechung der Pathogenese noch ausführlich zurück. Hereditäres oder familiäres Vorkommen scheint sehr selten zu sein. Ich habe diesbezüglich in der Literatur nur wenig Angaben gefunden und diese sind alle sehr unbestimmt. So beschreibt Arnold 1891 ausführlich einen Fall von Akromegalie, bei dem der Beginn der Erkrankung in das 18. Lebensjahr fiel. Bei einem Bruder des Patienten soll die Krankheit angeblich noch früher eingesetzt haben. Auch Fräntzel beschreibt einen Fall, bei dem der Beginn ins Knabenalter fiel, bei der 11 jährigen Tochter dieses Patienten soll die Krankheit ebenfalls erkennbar gewesen sein. Dieser Familie gehörten überhaupt viel große Menschen an. Bei Schwoner findet sich die Angabe, daß die Mutter der Patientin anscheinend im 50. Jahre an Akromegalie erkrankte, sie wurde 73 Jahre alt. Der Vater soll sehr groß gewesen sein. Bei Fränkel, Stadelmann und Benda ist angegeben, daß Vater und zwei Geschwister des von ihnen beschriebenen Falles angeblich die gleiche Anomalie gezeigt haben. Bei einem Fall von H. Salomon findet sich die Angabe, daß die Mutter der Patientin an Akromegalie und Diabetes erkrankt gewesen sein soll.

Symptomatologie. Ich beginne mit der Schilderung der Veränderungen an Knochen und Weichteilen. Die Veränderung des Gesichtes in voll ausgebildeten Fällen kann so hochgradig sein, daß die Individuen tatsächlich nicht wiederzuerkennen sind. Die Nase ist monströs verdickt, die Arcus superciliares und Jochbogen springen stark vor; dies wird hauptsächlich durch eine Volumszunahme der pneumatischen Höhlen bedingt. Ich verweise auf die der Beobachtung XXV beigegebene Röntgenabbildung, auf welcher die große Stirnhöhle als heller Raum zu sehen ist. Es kann dadurch sogar Verengerung der Gehörgänge und der Orbitae herbeigeführt werden. In dem von Schultze und Fischer beschriebenen Fall von jugendlicher Akromegalie kam es wahrscheinlich durch die Verdickung und Einengung des inneren Ohres zu fast völliger Taubheit. Auch der Gehirnschädel kann an Umfang wesentlich zunehmen, so daß die Hüte nicht mehr passen. Die Nähte verstreichen oft vorzeitig. Die Protuberantia occipitalis externa entwickelt sich meist mächtig. Durch die Verengerung der Orbitae kann es zu Exophthalmus kommen; doch werden für das Zustandekommen desselben auch andere Ursachen wie Vergrößerung der Bulbi und Stauung in den Sinus cavernosi (Benda) angenommen. In manchen mit Basedowischen Symptomen einhergehenden Fällen könnte wohl auch ein erhöhter Tonus des Müller-Landströmschen Muskels die Ursache einer bestehenden Protrusio bulborum sein. Die großen Schwankungen, welche die Protrusio in solchen Fällen zeigt, wären auf diese Weise ebensogut verständlich, wie durch die Erklärung Bendas.

Sehr charakteristisch ist das Auseinanderrücken der Zähne infolge der Vergrößerung des Ober- und besonders des Unterkiefers. Durch die stärkere Prognathie des Unterkiefers und durch die dabei oft vorhandene Schrägstellung des Alveolarfortsatzes kann das Kauen völlig unmöglich werden. Die Schleimhaut der Mundhöhle ist meist verdickt, die Zunge kann so an Umfang zunehmen,

daß sie trotz der Vergrößerung der Kiefer über die Zähne hervorragt; dabei ist ihre Schleimhaut verdickt, die Papillen sind vergrößert und die mikroskopische Untersuchung ergibt enorme Vermehrung des interstitiellen Gewebes, während die Muskelfasern wenigstens in den späteren Stadien Zeichen von Atrophie und Degeneration aufweisen. Durch die Verdickung und das Gewicht der Zunge kann die Artikulation leiden. Der Larynx ist oft bedeutend vergrößert, die Stimme wird tief und durch Resonanz in den vergrößerten pneumatischen Räumen abnorm laut. Dies gilt sowohl für männliche wie für weibliche Individuen. Ganz besonders nehmen die Klavikeln an Umfang zu. Es entwickelt sich oft ziemlich rasch eine ausgesprochene Kyphose der unteren Hals- und oberen Brustwirbelsäule und eine Lordose der Lendenwirbelsäule.

Auch Ankylosen der Wirbelkörper können eintreten. Die Rippen sind verdickt und verbreitert. Sehr charakteristisch ist die gewaltige Verdickung der Muskelansätze, die Erweiterung der Gefäßlöcher und die Vertiefung der Gefäßfurchen (Sternberg). Das ganze Knochensystem kann wie in dem Falle von Schultze und Fischer nach allen Dimensionen verdickt sein.

An den Händen sind oft nur die Weichteile bedeutend verdickt; es werden dadurch die Metakarpalknochen auseinander gedrängt. Die Hand wird tatzenartig, das Röntgenogramm ergibt abgesehen von geringer Verdickung der Muskelansätze an dem Knochen selbst nichts Besonderes (Type en large Pierre Marrie), siehe die später mitgeteilte Beobachtung XXX St. In anderen Fällen kommt es außerdem zu einem vermehrten Längenwachstum, zu einer richtigen Riesenhand (Type en long, siehe die Beobachtung XXV Ti.). Hier findet sich sowohl Verlängerung wie Verbreiterung der Hände und Füße. Launois und Roy finden den Typ en long beim akromegalen Riesenwuchs. Auch die Füße können sich ähnlich verhalten.

Die Röntgenuntersuchung des Skelettes ergibt: Verdickung der Schädelwände, Vergrößerung der pneumatischen Höhlen, Größenzunahme des Unterkiefers, Verbreiterung der Epiphysen der Röhrenknochen, Osteophytenbildung an denselben, Verdickung der Finger und Zehenphalangen (Schüller); in den späteren Stadien der Akromegalie findet sich bedeutende Atrophie der Knochenstruktur; bei der Sektion fand Dietrich besonders die Spongiosa atrophisch. Er deutet dies als neuropathische Atrophie. Ferner fanden Fränkel, Stadelmann und Benda in vier Fällen jedesmal ausgesprochene Atrophie, in einem Fall deutliche Porose, daneben aber immer Osteophytenbildung.

Da die Arm- und Beinmuskeln in den späteren Stadien meist stark atrophisch sind, so tritt die Unförmigkeit der Extremitäten um so stärker hervor.

Als Beispiel für die Skelettveränderungen bei Akromegalie führe ich folgenden Fall an.

Beobachtung XXIV: U. V., 32 Jahre, Eintritt in die Klinik 10. I. 1912, Tischler. Hereditär keine Belastung, in der Familie nie eine ähnliche Erkrankung. Seit 7 Jahren verheiratet, nach 1jähriger Ehe wurde ein Knabe geboren, der bald wieder starb. Ein illegitimes Kind ist 10 Jahre alt.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor sieben Jahren mit Gefühl von Pelzigsein in beiden Händen, Ameisenlaufen und einer eigentümlichen Steifigkeit, besonders morgens. Nach einigen Monaten starke Schmerzen in Händen und Vorderarmen, so daß Patient oft nachts aufstehen und im Zimmer herumgehen mußte. Schon bald darauf bemerkte der Patient allmähliches Größerwerden der Hände. Kurze Zeit nachher wurde auch das Kinn größer, das Kauen ging nur noch mit den seitlichen Zahnreihen, da der Unterkiefer nach vorne rückte. Die Schmerzen und Parästhesien waren im Winter immer stärker als im Sommer. Vor 5½ Jahren allmähliche Abnahme der Libido und später auch der Erektibilität des Gliedes. Seit 5 Jahren völlig impotent. Die akromegalen Veränderungen nahmen allmählich an Intensität zu, Kopfschmerzen und Sehstörungen bestanden angeblich nicht. In der letzten Zeit wieder mehr ziehende

Schmerzen, besonders in den Knien und leichte Ermüdbarkeit, außerdem starke Schweiße. Potus, Lues negiert.

Status: 168 cm hoch, Vergröberung der Gesichtszüge, Wulstung der Lippen. Zirkumferenz des Schädels 58 cm. Starkes Hervortreten der Orbitalränder und der Tubera frontalia, Umfang des Schädels von der Spitze des Kinns zur Kuppe des Scheitelbeins 74 cm. Nase plump, groß, Unterkiefer stark vorspringend, die untere Zahnreihe steht 1,6 cm vor der oberen. Die unteren Schneidezähne klaffen auf 3 mm. Zunge stark verdickt und verbreitert, infolge der schweren Zunge Artikulation schlecht. Uvula breit, Tonsillen vergrößert, Hals breit, gedrungen. 34 ½ cm





Abb. 33. Abb. 34.

Fall von Akromegalie (Beob. XXIV).

Umfang. Submaxillardrüsen tastbar. Thyreoidea vergrößert, linker Lappen stärker.

Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute etwas blaß. Die Haut ziemlich dick, aber von der Unterlage leicht in großen dicken Falten abhebbar. Kopfhaar ziemlich reichlich, die Behaarung an den Genitalien ziemlich stark, auch die Oberschenkel und Unterschenkel sind ziemlich deutlich behaart.

Deutliche Kyphose des oberen Dorsalteils der Wirbelsäule. Leichte lumbale Lordose. Der Thorax ist faßförmig, gedrungen, vorne tief herabreichend. Umfang des Thorax in der Höhe der Mamillen bei tiefer Inspiration 104 cm, bei starker Exspiration 101 cm. Die Klavikeln stark verdickt. Auch die Rippen sind auffallend breit, die Interkostalräume sehr breit. Die oberen und unteren Extremitäten distalwärts an Umfang zunehmend. Abnorme Breite der Mittelhand. Zirkumferenz des Mittelfingers 8 ½ cm. Wasserverdrängung der rechten Hand 625 ccm, der linken Hand 640 ccm. Röntgenologisch hauptsächlich Weichteilhypertrophie. Die Metakarpen durch Druck der vermehrten Weichteile biskuitförmig, in ihren diaphysären Anteilen verschmälert. Auch der Mittelfuß enorm verbreitert, röntgenologisch ein ähnliches Bild. Enorme Dickenentwicklung der Zehen.

Röntgenologisch Querdurchmesser des Herzens 13 cm. Sonst der Herzbefund normal. Tachykardie leichten Grades. Leber und Milz nicht palpabel. Magen röntgenologisch nicht vergrößert.

Augenuntersuchung (Dozent Ulbrich): Visus rechts 4/5, links 5/10. Äußere Papillenhälfte blaß, doch besteht eine große physiologische Exkavation, so daß die Diagnose Abblassung nicht möglich ist. Gesichtsfeld ist für Weiß und Farben normal.

Röntgenuntersuchung des Schädels: Enorme Vergrößerung des ganzen Schädels, insbesondere der Gesichtsknochen. Sella turcica bis auf Guldengröße erweitert. Klivus zugeschärft.

Erythrocyten ca. 4½ Millionen,	
Hämoglobin 75 %,	
Leukocyten 6240, davon	
Neutroph. P.	57,6 %,
Lymphoc.	25,4 %,
gr. Mono.	15,7 %,
Eos.	1,3 %.

Untersuchung auf alimentäre Glykosurie mißlingt, da Patient erbricht. Bei reichlich kohlehydrathaltiger Kost kein Zucker im Harn.

Puls zwischen 90 und 100.

Untersuchung des Gaswechsels (Dr. Bernstein): pro kg Körpergewicht

CO_2	O_2	RQU	pro kg CO_2	pro kg O_2
235,7	288,8	0,816		
240,7	296,3	0,793	3,156	3,857
243,2	298,4	0,781		

Die Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost ergibt eine hochgradige Steigerung des endogenen Faktors. Dieser liegt höher als der doppelte normale Durchschnitt (Novaczynski und Falta)[1].

Untersuchung der Ammoniak-Aminosäuren und Polypeptidausscheidung ergibt, soweit aus den wenigen angeführten Zahlen geschlossen werden kann, normale Verhältnisse.

N	N (NH_3)	N (Aminosäure)	N polyp.
16,64 g	0,7202	0,2718	0,0683
18,65 g	0,6902	0,2842	0,1561

Am 28. II. wurde der Patient von Dr. O. Hirsch auf endonasalem Wege operiert. Exstirpation eines Teiles der Hypophyse.

5. III. Rücktransferierung auf die Klinik.

15. III. Patient ist abgemagert, die akromegalen Erscheinungen sind bisher nicht zurückgegangen. Anfangs einige Male Temperatursteigerung, jetzt Temperatur normal, zeitweise Kopfschmerzen, die Untersuchung des Purinstoffwechsels ergibt eine ebenso bedeutende Steigerung der endogenen Harnsäureausscheidung wie vor der Operation.

Die Muskelkraft ist in manchen Fällen im Anfangstadium nicht vermindert. Bisweilen findet sich sogar bei solchen Individuen eine außergewöhnliche Kraft. Meist besteht allerdings schon von vornherein eine sich allmählich steigernde rasche Ermüdbarkeit, in späteren Stadien können solche Individuen infolge der Muskelschwäche oft ihrem Beruf nicht mehr nachgehen. Mikroskopisch findet sich in solchen Muskeln Vermehrung des Bindegewebes und Degeneration und Atrophie der Muskelfasern. Arnold beschreibt Vakuolisierung, Kernvermehrung und Atrophie der Muskelfasern, Kernzunahme und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, ferner Auftreten von Fettzellen im Bindegewebe.

Auch in der Haut spielen sich meist, besonders in der der gipfelnden Teile sklerotische Prozesse ab, welche sowohl Epidermis wie Kutis betreffen. Die Papillen sind vergrößert, die Sklerose erstreckt sich auch auf die Nerven und

[1]) Nach Zufuhr von Natrium nucleinicum findet sich eine prompte, ziemlich hohe Steigerung der Harnsäureausscheidung.



Abb. 35. Röntgenogramm einer Hand bei Akromegalie. (Beob. XXV.)

Gefäße und die die Drüsen umscheidenden Bindegewebszüge. Häufig finden sich abnorme Pigmentierungen. Trotz der sklerotischen Prozesse bleibt die Haut leicht in Falten abhebbar, was gegenüber dem Myxödem differentialdiagnostisch wichtig ist. In späteren Stadien finden sich nicht selten echte myxödematöse Veränderungen der Haut (siehe später).

Pierre Marie fand in zahlreichen Fällen Mollusca pendula. Die Sekretion der Talgdrüsen ist oft gesteigert. Über gesteigerte Schweißsekretion siehe später.

Der Haarwuchs am Kopf ist oft auffallend dicht, das einzelne Haar dick. Auch an anderen Stellen tritt oft während der Entwicklung der Krankheit abnormer Haarwuchs am Stamm und den Extremitäten auf. Als Beispiel dienen die folgenden Beobachtungen:



Abb. 36.
Abnorm starke Behaarung bei Akromegalie. (Beob. XXV.)

Beobachtung XXV: T., 31 Jahre alt, Schuster. Eintritt in die Klinik Dezember 1911. Erster Aufenthalt 16. Nov. 1905. Seit 1903 allmähliches Größerwerden der Hände. Alle Militärhandschuhe wurden ihm zu klein. Auch das Gesicht wurde breiter, Nase und Lippen wurden größer, geringe Gewichtszunahme, Kopfschmerzen. Hautpigmentierung, Thyreoidea leicht vergrößert. Augenhintergrund normal. Keine Hemianopsie. Sella turcica gleichmäßig auf Kirschengröße erweitert. Die Sattellehne verdünnt. Die Processus clinoidei dorsalwärts gedrängt. Skelett der Hände und Füße zeigt beträchtliche Weichteilverdickung.

Nov. 1907, Kopfschmerzen sind stärker geworden. Die Behaarung des Körpers hat stark zugenommen. Die Haare sind spröd. Starke Behaarung der Genitalien, abnorme Behaarung des Abdomens und der Extremitäten.

Arcus superciliares mächtig entwickelt. Nase vergrößert. Unterkiefer leicht prognath. Wulstige Ohrläppchen. Schnurbart struppig, Behaarung der Linea alba sehr stark. Sehr tiefe Faltenbildung auf der Stirne, Potenz völlig normal.

Sella turcica auf das dreifache vertieft. Sattellehne stark verdünnt und elongiert. Alimentäre Glykosurie negativ.

Dez. 1911. Die Behaarung ist in den letzten Jahren noch dichter geworden, die Libido ist unverändert, die Potenz hat etwas abgenommen. Typische akromegale Veränderung des Skelettes und der Weichteile keine Tachykardie. Geringe Vergrößerung der Schilddrüse.



Abb. 37. Erweiterte Sella turcica bei Akromegalie. (Beob. XXV.)

Untersuchung des Gaswechsels (Dr. Bernstein):

CO_2	O_2	RQU	pro kg Körpergewicht CO_2	O_2
233,5	288,7	0,809		
275,5	342,0	0,753	2,733	3,55
266,7	329,8	0,748		

Alimentäre Glykosurie stark positiv (0,78 g D).
Erythrocyten 4,490 000,
Hämoglobin 95 %,
Leukocyten 4900, davon
Neutroph. P. 56,7,
Lymhoc. 30,5 %,
gr. Mono. 12,6 %,
Eos. 0,2 %.

Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost ergibt Werte zwischen 0,72 und 0,97 g, ist also sehr beträchtlich gesteigert.



Abb. 38. Fall von Akromegalie. (Beob. XXVI.)

Als weiteres Beispiel für abnorme Behaarung bei Akromegalie führe ich folgenden Fall an:

Beobachtung XXVI: B. I., 33 Jahre, Eintritt Mai 1911. Beginn der Erkrankung 1905. Zuerst Vergrößerung der Finger, dann etwa gleichzeitig der Füße, des Schädels, der Nase, des Halses. 1908 begann Vergrößerung des Unterkiefers. Auch die Ohren wurden etwas dicker. Seit 1909 wachsen auch Vorderarme und Mittelfüße. Auch Brustumfang hat zugenommen, die Behaarung ist am Rumpf wesentlich stärker geworden. Kragennummer früher 41, jetzt 46. Seit 2—3 Jahren bei jeder psychi-

schen Erregung, weniger bei Körperbewegung, momentan einsetzende Schweißausbrüche, schon vom 20. Jahr an Potenz nicht mehr ganz normal, seit Beginn der Erkrankung rasche Abnahme, jetzt Libido völlig erloschen. Appetit zeitweise gesteigert. 1910 zu Hause Thyreoidinkur, welche zu Herzklopfen führte, das auch jetzt noch besteht. Auch ungünstige Wirkung auf die Schweiße. Eine Kusine seines Vaters soll ebenfalls an Akromegalie leiden. Seit 6—7 Monaten Kopfschmerzen am Scheitel und Hinterkopf. Merkfähigkeit hat bedeutend abgenommen. Oft Krämpfe in Fuß- und Wadenmuskeln und stechende Schmerzen in Fuß- und Handknochen.

Mäßig gedrungener Körperbau. Kopf enorm groß. Orbitalränder vorspringend. Nasenwurzel stark verbreitert. Nase sehr dick, Unterkiefer außerordentlich massig. Untere Zahnreihe steht um ca. 2 cm vor, die Zähne des Unterkiefers weit auseinanderstehend. Die Farbe des Gesichtes blaß. Kopfhaar dicht und leicht ergraut. Umfang des Schädels 62,5, Umfang des Halses 45. Kehlkopf vergrößert. Schilddrüse nicht vergrößert. Am Brustkorb enorme Behaarung. Umfang des Brustkorbs bei Inspiration 107, bei Exspiration 97. Große errigierbare Mamillen.



Abb. 39. Abnorm starke Behaarung bei Akromegalie.

Puls 56, Extremitäten in den distalen Partien enorm verdickt.

Z. B. Daumenumfang beiderseits 8,5, Umfang des Mittelfingers 8,5.

Erythrocyten 5 210 000,
Hämoglobin 85 %,
Leukocyten 8840, davon
Neutroph. P. 63,8 %,
Lymphoc. 29,7 %,
gr. Monon. 4,2 %,
Eos. 2,3 %.

Alimentäre Glykosurie (100 g D) negativ.

Pituitrin inf. 2 ccm, kein Einfluß auf Diurese, keine Glykosurie.

Röntgenologische Untersuchung (Dozent Schüller): Schädel dick mit großer Stirnhöhle, Sella hochgradig erweitert, Sattellehne verlängert, plump, rekliniert, Processus clinoi. ant. breit, kleine Keilbeinhöhle.

Augenuntersuchung (Prof. Sachs): Visus und Gesichtsfeld normal.

Die Operation wurde am 29. V. von Dr. Hirsch unter Lokalanästhesie auf endonasalem Wege vorgenommen. Bezüglich der Details verweise ich auf die Publikation von O. Hirsch. Die bei der Operation entstandene Höhle in der Hypophyse dürfte ca. 2½ cm im sagittalen und ca. 1½ cm im vertikalen Durchmesser betragen haben. Die Temperatur stieg vorübergehend bis auf 38,0 an, war aber schon nach wenigen Tagen wieder vollständig normal. Am 2. VI. machte der Patient bereits die Beobachtung, daß die Endphalangen der Finger abschwellen. Auch an den Füßen muß eine Abschwellung stattgefunden haben, da die Pantoffeln, die früher zu klein waren, jetzt paßten. Am 3. VI. beobachtet der Patient, daß der Hut, der früher zu klein war, jetzt in die Stirne herein fiel. Am 9. VI. zeigte sich eine Besserung der Merkfähigkeit. Der Patient, der Doktor der Mathematik war, hatte vor seiner Erkrankung von 12 zweistelligen Zahlen, welche ihm in Abständen von fünf Sekunden vorgesagt wurden, alle wiederholen können. Vor der Operation konnte er nur 7 behalten. Jetzt wiederholte er regelmäßig 11. 11. VI. Der größte Kopfumfang betrug vor der Operation 62,5 cm, jetzt 61,4. Der größte Halsumfang betrug früher 46, jetzt 43 cm. Die Wasserverdrängung der Hände, welche früher ca. 700 ccm betragen hatte, beträgt jetzt ca. 600 ccm. Die Verdickungen um die Augen sind zurückgegangen, auch die Weichteile der Backen und des Kinns haben deutlich abgenommen. Patient reiste am 19. VI. in seine Heimat.

Die histologische Untersuchung des bei der Operation gewonnenen Materiales (D. Erdheim) ergab ein Adenom bestehend aus gleichförmig aussehenden kleinen Zellen mit rundem bläschenförmigem Kern und gut ausgebildetem Protoplasma, welche in regelmäßigen Abständen von Blutgefäßen mit kapillarer Wand durchzogen werden, wodurch die Tumorstruktur ein trabekuläres, stellenweise alvioläres Aussehen gewinnt. Stellenweise Vermehrung und hyaline Degeneration des Stromas, oft mit ausgedehnten Hämorrhagien. Aus dem Bericht des Patienten vom Juli erwähne ich kurz, daß das Schwitzen sich bedeutend gebessert, vom August, daß der Kopfumfang noch weiter abgenommen und der Durst nachgelassen hat, die Störung in der Vita sexualis hat sich nicht geändert. Vom Januar 1912, daß der Rückbildungsprozeß der akromegalen Erscheinungen nicht weiter gegangen, ja daß sogar neuerdings eine Verschlechterung eingetreten ist, indem die Zunge dicker geworden, die Stimmung deprimiert und der Durst wieder größer geworden ist, hingegen ist die Polyphagie nicht wieder gekommen.

Auch die Augenbrauen werden oft stark buschig. Bei Frauen entwickeln sich oft einzelne starke Haare über der Oberlippe, ferner borstige Haare am Kinn und an der Unterlippe, ähnlich der Fliege des Mannes, ferner Haare an den Wangen und besonders an der Innenseite der Oberschenkel und selbst an der Linea alba (auch ein Fall von Stumme). Das Auftreten abnormer Behaarung beim Weibe illustriert der folgende Fall:

Beobachtung XXVII: T. E., 33 Jahre, Eintritt Nov. 1909. Erste Periode mit 12 Jahren, zunächst immer regelmäßig, vierwöchentlich von achttägiger Dauer, profus. Mit 19 Jahren Lues, Primäraffekt an der linken Schamlippe. 12 Injektionen, nach sechs Wochen Papeln am Genitale, 19 Einreibungen, Ende 1895, Abortus. 1898 anscheinend eitriges parametritisches Exsudat. 1907 zweiter Abortus.

Die jetzige Erkrankung begann 1902 und erreichte innerhalb eines Jahres beinahe dieselbe Intensität, in der sie jetzt besteht. Zuerst Parästhesien in den oberen Extremitäten und Schultern, dann Dickerwerden der Finger, so daß die Patientin die Ringe ablegen mußte. Ein halbes Jahr später Vergrößerung der Füße, so daß die Schuhe viel zu klein wurden. Zur selben Zeit auch Vergrößerung der Lippen und der Nase. Der Halsumfang nimmt um 4 cm zu, auch das Abdomen wird dicker, an Brust und Waden tritt Behaarung auf. Die Brüste werden nicht wesentlich dicker, auch tritt Milchabsonderung auf. Periode äußerst unregelmäßig, bleibt einmal 17 Monat aus, Libido anfangs vermehrt, später herabgesetzt. Die Stimme wurde auch gleich anfangs tiefer. In letzter Zeit häufiger Schweißausbruch. Manchmal Heißhunger und starker Durst. Oft Stirnkopfschmerz.

Typisches akromegales Aussehen. Hände und Füße enorm groß, Haut sehr feucht, starke Behaarung an beiden Armen, zwischen den Brüsten, am Genitale; die Haare des Mons veneris reichen bis zum Nabel. Behaarung

also ganz viril. Circumanale und perineale Behaarung reichlich. Auch die Unterschenkel sind stark behaart. Nase, Lippen stark verdickt, Unterkiefer mäßig stark vorspringend. Die Schneidezähne des Unterkiefers auseinanderstehend. Zunge stark vergrößert. Thyreoidea vergrößert. Aus den Brüsten bei leichtem Druck Kolostrum ausdrückbar. Augenhintergrund und Gesichtsfeld normal. Lordose der Lendenwirbelsäule. Vergrößerung von Nase, Unterkiefer, Händen und Füßen. Röntgenbild: Sattelgrube stark erweitert, kronenstückgroß. Die Proc. clin. post. konsumiert.

3. XII. 100 g Traubenzucker. Im Harn 3,58 g D. Bei purinfreier Kost betragen die Harnsäurewerte 0,765, 0,720, 1,204, 1,296, 1,050, 1,097, 1,080, 0,762, 1,155, 1,011, 0,855.



Abb. 40. Fall von Akromegalie.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 4 975 000,
Hämoglobin 12 g,
Leukocyten 5600, davon
Neutroph. P. 76 %,
Lymphoc. 22 %,
Eos. 2 %.

8. XII. 0,001 Adrenalin subk. Puls allmählicher Anstieg von 72 auf 102. Blutdruck von 95 auf 115. Nach 20 Minuten Rückkehr zur Norm. Leichte Kopfschmerzen, Zittern, leichte Arrhytmie. Bedeutende Steigerung der Diurese. kein Zucker.

Reichlich kohlehydrathaltige Kost führt zur Glykosurie.

14. XII. 0,001 Adrenalin subk. Puls von 72 auf 96, Blutdruck von 115 auf 125, leichte Kopfschmerzen, leichte Arrhytmie, kein Zucker. Diurese von 950 am Vortrag auf 2000.

15. XII. 1 ccm Pituitrinum inf. starke Diurese, kein Zucker.

16. XII. 100 g D, Zucker stark positiv.

17. XII. 100 g D, im Harn 2,1 g D.

21. XII. 0,01 Pilokarpin, mäßiges Schwitzen, mäßiger Speichelfluß.

Sehr bemerkenswert sind bei der Akromegalie die Veränderungen an den Genitalien resp. die Erscheinungen, die auf eine Funktionsänderung der Keimdrüsen hindeuten. Wir werden später sehen, daß für die Auffassung der Genital-

störungen bei der Akromegalie im besonderen und für die Pathogenese und Theorie dieser Erkrankung im allgemeinen eine scharfe Trennung zwischen der Funktion der interstitiellen Drüse und der Generationsdrüse, soweit nach den heutigen Kenntnissen dies möglich ist, notwendig erscheint. Wie schon aus der Schilderung der Änderung in der Behaarung, die ich eben entworfen habe, hervorgeht, findet sich bei der Akromegalie fast niemals eine Beeinträchtigung der sog. sekundären Geschlechtscharaktere und eine Rückbildung des äußeren Genitales. Eine Ausnahme hievon bilden vielleicht nur einige Fälle von Akromegalie des Kindesalters, auf die ich später ausführlich zu sprechen komme. Bei der Akromegalie der Erwachsenen findet sich im Gegenteil meist eine stärkere Betonung der sekundären Geschlechtscharaktere. Wie schon erwähnt, findet sich oft eine auffallend starke Entwicklung der Barthaare; die Achselhaare, die Haare am Genitale und am Perineum sprossen stärker, oft entwickelt sich eine starke Behaarung längs der Linea alba; die Behaarung beim Weibe nimmt dabei, wie v. Noorden betonte, einen virilen Typus an. Ferner zeigen die äußeren Genitalien oft deutliche Hyperplasie. Der Penis, die großen Schamlippen und die Klitoris können bedeutend an Umfang zunehmen.

Diese Erscheinungen währen bis an das Ende der Krankheit. In anderen Fällen kann man wenigstens sagen, daß eine deutliche Rückbildung nicht vorkommt.

Anders verhält sich die Funktion der Generationsdrüse. Hier finden sich meist frühzeitig Verminderung resp. Erlöschen der Funktion. Doch gibt es hievon viele Ausnahmen, die ich zuerst besprechen will. Im Beginn der Erkrankung finden sich nämlich nicht allzu selten Zeichen einer gesteigerten Funktion. So war z. B. in dem Falle von Buday und Janczo (akromegaler Riesenwuchs) im Beginne gesteigerte Potenz vorhanden. Auch bei Frauen kann die Libido anfangs erhöht sein, ich erinnere an die Beobachtung XXVII. Hier besteht die Krankheit seit sieben Jahren; trotzdem bestehen die Menses, wenn auch unregelmäßig, weiter, die Libido ist anfangs vermehrt, später erst herabgesetzt. Aus den Brüsten läßt sich Kolostrum ausdrücken. Fälle von andauernder Galaktorrhöe haben Gajkievicz und Fazio beschrieben. In anderen Fällen dauert ferner die Funktion der Generationsdrüse bis in die voll entwickelte Krankheit an. Ich verweise auf die Beobachtung XXV. Hier begann die Krankheit 1903, im Jahr 1907 war Potenz und Libido völlig normal, 1911 war die Libido noch völlig erhalten, nur die Potenz hatte etwas abgenommen.

In solchen Fällen können sich bei der Autopsie Zeichen gesteigerter Aktivität in den Keimdrüsen finden. So geben Schultze und Fischer an, daß bei einem 56jährigen Mann (Fall 2), bei dem die Akromegalie seit ca. 7 Jahren bestand, in den Hoden auffallend reichliche Spermatogenese vorhanden, daß auch die Prostata vergrößert war und sich im Zustande reichlicher Sekretion befand.

Als ein weiteres wenn auch nicht so instruktives Beispiel für ein langes Bestehen der generativen Funktion diene der folgende Fall.

Beobachtung XXVIII: D. F., 38 Jahre, Ambulanz, 1911. Seit neun Jahren verheiratet, drei Kinder. Frau hatte einen Abortus; seit ca. 1½ Jahren Dickerwerden der Hände und Füße etc. Kragennummer von 41 auf 44, Hutnummer von 55 auf 58½ gestiegen. Vor einem Jahr rückten die Schneidezähne auseinander, der Unterkiefer trat stärker hervor. Oft Polydipsie. Dyspnoe beim Treppensteigen. Leichter erregbar als früher. Körpergewichtszunahme von 79 auf 83. Brustwölbung hat zugenommen. Potenz nicht verändert. Typische Akromegalie. Äußeres Genitale stark entwickelt, starke Behaarung.

Erythrocyten 5 300 000,
Hämoglobin 90 %,
Leukocyten 8100, davon
Neutroph. 74 %,

Lymphoc. 20 %,
Eos. 6 %.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 g D). Im Harn 1,3% = 0,88 g. Augenbefund normal, Sella turcica fast guldengroß.

Auch die Menstruation kann bei Frauen sehr lange bestehen bleiben. Im Falle von Becker hörte die Menstruation erst 18 Jahre nach Beginn der Erkrankung auf; vollkommen normale Genitalfunktion fand sich in einem Falle von Döbbelin. Sternberg führt 11 solche Fälle an. Ich habe sogar vor kurzem einen Fall gesehen, bei dem mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß im Verlauf einer sehr chronischen Akromegalie mehrmals Konzeption eintrat und ausgetragene Kinder geboren wurden. Ich führe diesen Fall hier in extenso an.



Abb. 41. Fall von Akromegalie. (Beob. XXIX.)

Beobachtung XXIX: S. A., 56 Jahre alt. Eintritt in die Klinik Oktober 1912. Der Vater der Patientin soll sehr kräftig gewesen sein und in späteren Jahren Ähnlichkeit mit der Patientin gehabt haben. Vom 40. Jahr an soll sein Gesicht breiter geworden sein. Er starb im 70. Jahr an Lungenentzündung. Keine Blutdrüsenerkrankungen in der Familie. Die Patientin hatte noch sieben Geschwister, die alle gesund sein sollen. Patientin hat fünf Kinder, die erste Geburt war im 28., die fünfte im 40. Jahr. Die Geburten waren alle normal, die Kinder normal entwickelt. Die erste Periode mit 22 Jahren, die Periode war immer ziemlich stark, 2—3 Tage andauernd, alle vier Wochen regelmäßig, Menopause im 46. Jahr. Seit zwei Jahren an Intensität zunehmende Kopfschmerzen, besonders im Schädeldach auf der rechten Seite. Die Schmerzen bestehen jetzt Tag und Nacht und sind meist so intensiv, daß die Patientin nicht schlafen kann. In den letzten 4—5 Monaten lag sie fast immer wegen der Kopfschmerzen zu Bett und auch deshalb, weil beim Aufstehen leicht Schwindelanfälle auftreten. Auch in der Zeit vorher hat die Patientin hie und da Kopfschmerzen gehabt, hat sie aber nicht viel beachtet. Die Patientin gibt mit Bestimmtheit an, daß die Vergrößerung der Hände und Füße sich schon

zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr allmählich entwickelte. Zur Zeit der Geburt des ersten Kindes im 28. Lebenjahr seien die Hände und Füße sogar viel größer und dicker gewesen wie jetzt und hätten dann allmählich an Umfang wieder abgenommen. Auch die Prognathie des Unterkiefers sei schon um jene Zeit eingetreten. An Schweißen oder Schmerzen in den Extremitäten habe sie nie gelitten.

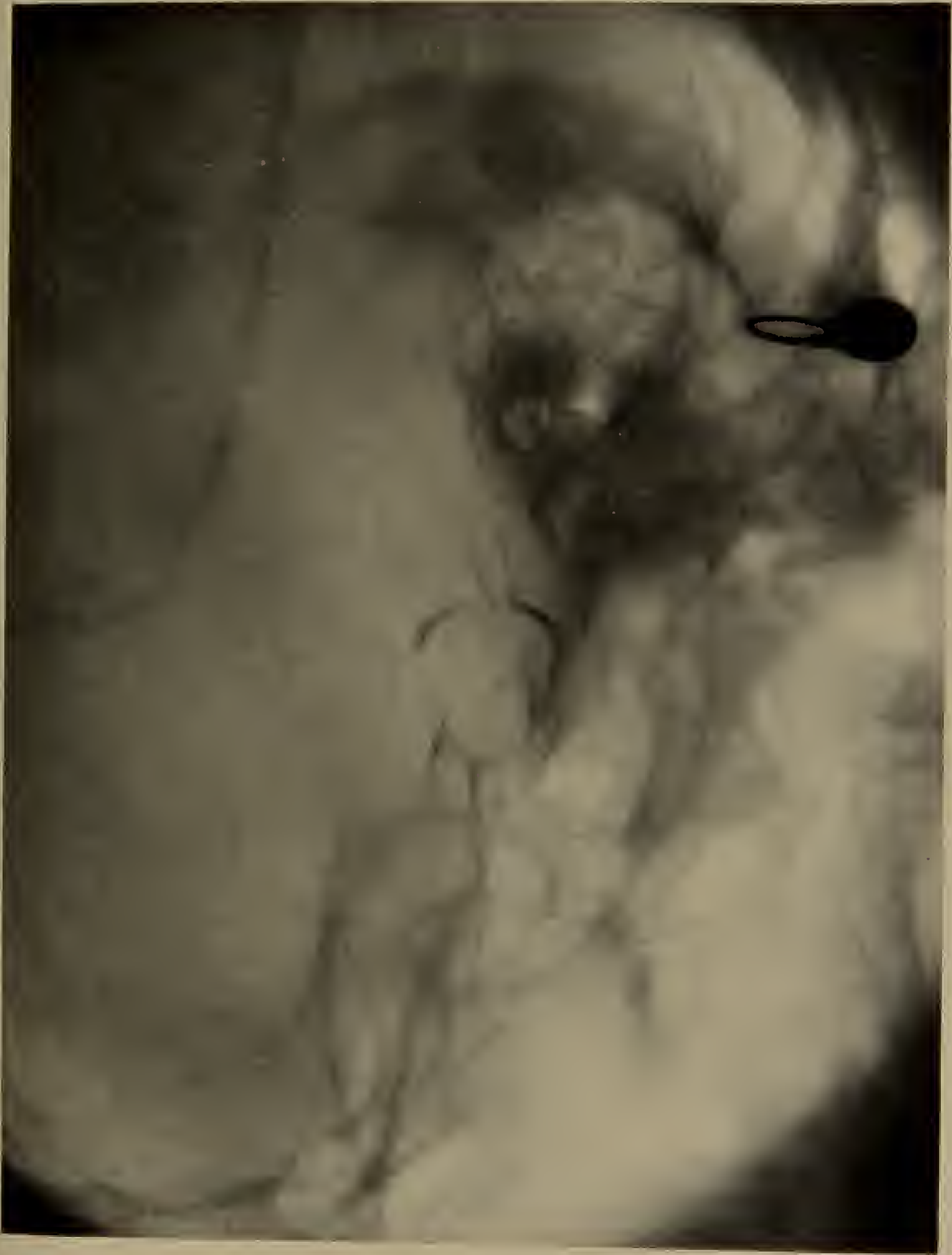


Abb. 42. Erweiterte Sella bei Akromegalie. (Beob. XXXIX.) (Sellagegend retouchiert.)

Die Patientin sieht um gut 15—20 Jahre älter aus als sie ist. Körpergröße 145,5 cm, Spannweite 150,5 cm. Fettpolster gut entwickelt, Haut blaß, glatt, trocken, Muskulatur schwach, Knochenbau mittelstark, es besteht deutliche Kyphose, die Extremitäten sind außerordentlich plump, Kopf groß. Frontookzipitaler Umfang 56 cm, Nase groß, mit breitem Ansatz, Verbindungslinie der Augenbrauen bis Nasenspitze 5,8 cm, Nasenbreite 4,5 cm, deutliche Prognathie. Verbindung der Unter-

kiefergelenke über Kinn 26 cm. Unterlippe dick, wulstig und prominent. Die Zähne fehlen größtenteils, die zwei mittleren Schneidezähne im Unterkiefer sind vorhanden und auseinandergedrängt. Die Klavikeln sind ziemlich breit; die Extremitäten außerordentlich plump. Die Finger sind stark verdickt, die Röntgenuntersuchung zeigt, daß die Verdickung fast ausschließlich die Weichteile betrifft, die Metakarpen sind auseinandergedrängt, nur ganz geringe Exostosen an den Muskelansätzen. Auch die Füße sind sehr plump. Achselhaare und Schamhaare gut entwickelt. Auf der Oberlippe vereinzelte Barthaare. Leichte Arteriosklerose.

Alimentäre Glykosurie (100 g D): 0,8 g.

Blutbefund:

Leukocyten 9800, davon

Neutroph. P.	66 %,
Lymphoc.	30 %,
gr. Mono.	3 %,
Eos.	1 %.

Eine Woche später Wiederholung der Prüfung auf alimentäre Glykosurie nach Injektion von zweimal 4 ccm Pit. gland. intramuskulär (100 g D): 0,9 g.

Röntgenuntersuchung des Schädels (Dr. Schwarz): Erweiterung der Sellae turcica auf Zweikronenstückgröße. Vertiefung des Sellabodens, Processus clinoidei zugeschärft. Sellaeingang erweitert.

Augenuntersuchung (Dozent Ulbrich): Papillen normal, die innere Grenze leicht verwaschen und leicht prominent. Nicht sicher pathologisch; dagegen Visus rechts 3/36, links 1/36, jedoch altes Trachom mit Hornhautnarben, Gesichtsfeld beiderseits, so weit zu prüfen, auch für Farben normal.

Die Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost ergibt Werte zwischen 0,4 und 0,5 g, also keine Steigerung.

Einen ähnlichen Fall einer Konzeption bei Akromegalie habe ich bisher nur bei Pirie gefunden.

In der großen Mehrzahl der Fälle von Akromegalie finden sich jedoch wie oben erwähnt bald Zeichen eines Erlöschens der Funktion der Generationsdrüsen. Es kann diese Erscheinung sogar als Frühsymptom auftreten und differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Es tritt also beim Mann bald Verminderung resp. vollständiges Erlöschen der Potenz und der Libido auf, beim Weibe kommt es zur Amenorrhoe. Daß letztere gleichzeitig mit einem Aufhören der Ovulation einhergeht, läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit daraus schließen, daß bei einer amenorrhoischen akromegalen Frau bisher noch nie Konzeption beobachtet wurde.

In solchen Fällen atrophieren die Keimdrüsen und das innere Genitale allmählich. Tandler und Grosz fanden totale Rückbildung der Primordialfollikel und Aufhören der Bildung der Graafschen Follikel, beim Mann Veränderung der Epithelien der Samenkanälchen und ev. auch Veränderung der Zwischenzellen. Bei der gynäkologischen Untersuchung findet sich meist ein kleiner Uterus. Nicht selten wurde ferner zystische Degeneration der Ovarien gefunden. In Creutzfeldts Statistik zeigen von 118 Fällen von Akromegalie 36,4 % Atrophie der inneren Genitalien.

Daß selbst bei lange währender Amenorrhoe der Follikelapparat nicht vollständig degenerieren muß, zeigt ein Fall von Cagnetto. In diesem Fall hörte die Menstruation im 19. Lebensjahr auf, mit 46 Jahren kam sie wieder und hielt bis zum 48. Jahre an, um dann erst dauernd zu verschwinden. Bei der Autopsie fand sich cystische Degeneration des Hypophysentumors; es wäre nicht unmöglich, daß in diesem Falle durch die cystische Degeneration die Überfunktion eingeschränkt wurde.

Wir können also die Beziehung zwischen Hypophyse und Keimdrüsen vorderhand kurz in folgender Weise skizzieren: gesteigerte Tätigkeit der Hypophyse regt die Tätigkeit der interstitiellen Drüse an (wahrscheinlich auch der Nebennierenrinde), die Generationsdrüse wird bisweilen zuerst auch zu gesteigerter Tätigkeit angeregt, stellt aber meist bald ihre Tätigkeit ein. Umgekehrt finden wir bei gesteigerter Keimdrüsentätigkeit meist auch Zeichen einer

gesteigerten Tätigkeit der Hypophyse. Während der Schwangerschaft — ich nehme bei der Schwangerschaft im Gegensatz zur herrschenden Lehre eine gesteigerte Keimdrüsentätigkeit an, indem ich die sich entwickelnde Frucht als prolongierte Ovulation auffasse (siehe Kapitel über die Keimdrüsen) — finden sich Vergrößerung der Hypophyse und Zeichen gesteigerter Hypophysenfunktion (Vergröberung der Gesichtszüge etc., [Tandler und Grosz]), ja es kann sogar während der Schwangerschaft zu einer passageren Akromegalie kommen. R. Marck teilt einen solchen Fall mit. Bei einer 27 jährigen Primipara traten während der Schwangerschaft ausgesprochen akromegale Veränderungen ein. Nase, Zunge, Kiefer wurden größer, die Zähne rückten auseinander, auch Hände und Zehen nahmen an Umfang zu, die Tonsillen schwollen an, es trat Glykosurie, Mattigkeit, Schlaflosigkeit auf und ziehende Muskelschmerzen stellten sich ein. Alle Zeichen schwanden im Wochenbett.

In solchen Fällen von Formes frustes von Akromegalie während der Schwangerschaft kann man wohl an eine bestehende Disposition denken; es ist ferner der Gedanke naheliegend, daß Wiederholung der Gravidität zur dauernden Manifestation der Krankheit führe.

Sehr häufig finden sich bei der Akromegalie Kröpfe und Änderungen in der Schilddrüsenfunktion. Die Entwicklung des Kropfes kann ziemlich gleichzeitig mit derjenigen der Akromegalie einhergehen und es können so Symptome der Hyperthyreose oder der Hypothyreose gleichzeitig mit den akromegalen Symptomen manifest werden. Erscheinungen einer leichten Hyperthyreose bei der Akromegalie sind überhaupt sehr häufig. Magnus-Levi und Salomon haben darauf besonders die Aufmerksamkeit gelenkt. Wir werden später bei der Besprechung der Erscheinungen von seiten des vegetativen Nervensystems sehen, daß Schweiße bei Akromegalikern zu den häufigen Symptomen gehören. Man wird aber die Frage noch näher untersuchen müssen, ob diese immer als ein Symptom einer gleichzeitigen Hyperthyreose aufzufassen sind, ob nicht vielmehr durch die Überfunktion der Hypophyse gewisse Erfolgsorgane vegetativer Nerven in ihrer Erregung direkt beeinflußt werden können. Eine vorhandene Tachykardie wird sich mit größerer Sicherheit als hyperthyreotisches Symptom auffassen lassen, besonders wenn gleichzeitig Schilddrüsenschwellung und vermehrtes Blutdruckgefälle besteht.

Im Falle U., Beobachtung XXIV, war die Schilddrüse vergrößert. Es bestanden heftige Schweiße und ein leichter Grad von Tachykardie. Auch im Falle T., Beobachtung XXV, bestand eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse, Symptome von Hyperthyreose waren aber nicht deutlich.

Von sonstigen Basedowischen Symptomen werden angegeben: Tremor, vorübergehende Temperatursteigerungen, Herzklopfen, gesteigerte psychische Erregbarkeit.

Als ein sehr instruktives Beispiel für die gleichzeitige Entwicklung einer Akromegalie und einer leichten Hyperthyreose führe ich folgenden Fall an.

Beobachtung XXX: St. M., 37 Jahre. Erster Spitalaufenthalt Dezember 1896. Die Menses treten im 18. Lebensjahr zum ersten Male auf, waren bis zum 24. Lebensjahr regelmäßig. Von da an blieben sie aus. Im 31. Lebensjahr traten reißende Schmerzen in allen Gliedern auf, besonders nachts. Auch sollen die Finger angeschwollen sein, bisweilen heftiges Hitzegefühl. Seit jener Zeit bestehen heftige Kopfschmerzen. Endlich entwickelte sich um diese Zeit auch ein Kropf. Außerdem traten Schmerzen in der Gegend der Schilddrüse auf, die sich jeden Monat wiederholten. In der letzten Zeit auch Vergeßlichkeit, Schläfrigkeit und Schwäche. Die motorische Kraft hat nachgelassen.

Typische Akromegalie, Verdickung der Nase, Hände und Füße. Halsumfang 44 cm. Anämie leichtern Grades (Hämoglobin 65%, Erythrocyten 4 Millionen). Mächtige Struma der Schilddrüse, beide Lappen diffus vergrößert mit einzelnen Knoten, keine Hemianopsie, keine Sehstörungen. Leichte Kyphose.

Zweiter Aufenthalt März 1892. Jetzt starke Kyphoskoliose. Akromegalie vorgeschritten.

Dritter Aufenthalt August 1899.

Vierter Aufenthalt Dezember 1899. Feinschlägiger Tremor, Exophthal-



Abb. 43. Röntgenogramm der Hand bei Akromegalie (1/2 nat. Größe).

mus, Tachykardie. Starke alimentäre Glykosurie. Auf 100 g D 2,55 % Zucker.

Auf 100 g Lävulose Trommer vorübergehend deutlich positiv.

Fünfter Spitalaufenthalt Mai 1907. Seit zwei Jahren allmählich starke Ab-

nahme der motorischen Kraft. Kropf soll kleiner geworden sein. Bedeutende Vergrößerung der Sella turcica. Die Vergrößerung der Hand beruht nur auf Ver-



Abb. 44. Erweiterte Sella turcica bei Akromegalie. (Beob. XXX.)

größerung der Weichteile. Enorm verbreiterte Stirnhöhle. Augenbefund normal. Alimentäre Glykosurie (50 g) jetzt negativ. Exitus an Pneumonie.

Obduktionsbefund: Tumor der Hypophyse von zerfließend weicher Konsistenz und graurötlicher Farbe. Außerdem reichliche Tuberkulome in verschiedenen Organen.

In diesem Falle tritt also im 31. Jahr gleichzeitig mit der sich manifestierenden Akromegalie eine Struma auf, die sich späterhin mächtig entwickelt und zu ausgesprochenen Symptomen der Hyperthyreose (Tremor, Exophthalmus, Tachykardie etc.) führt. Auch die alimentäre Glykosurie könnte ein Symptom des Hyperthyreoidismus sein; wenigstens verschwindet sie später, als der Kropf abnimmt, ebenfalls. In den späteren Stadien der Akromegalie kommt ein solches Zurückgehen einer vorher bestehenden Struma häufig vor. Es können damit nicht nur die Basedowischen Symptome schwinden, sondern bisweilen, wie in dem folgenden Fall, echten Myxödemsymptomen Platz machen.

Beobachtung XXXI: Str. A., Erster Eintritt in die Klinik Febr. 1896, damals 31 Jahre alt.

Im 18. Jahre Bleichsucht. Mit 15 Jahren erste Menstruation; von da an regelmäßig bis zu ihrer Verheiratung mit 21 Jahren. Gravidität und Geburt normal, Kind gesund. Seither nie mehr Menstruation, auch besteht seither zunehmende Kraftlosigkeit. Zwei Jahre nach der Entbindung (1898) begannen Hände und Finger dicker und plumper zu werden, der Ehering mußte durchgefeilt werden und wurde vergrößert, doch mußte er schon 1890 und auch 1893 weiter gemacht werden. Auch die Schuhe mußten immer größer gemacht werden. Auch ihr sonstiger Körper



Abb. 45a. Fall von Akromegalie. Abb. 45b.
(vor der Erkrankung) (auf der Höhe der Erkrankung)

wurde immer dicker und plumper, der Hals schwoll an, die Brüste wurden aber immer kleiner. Die Gesichtszüge veränderten sich immer mehr und mehr, so daß sie oft von guten Bekannten nicht erkannt wurde. Trotz der Körperzunahme wurde sie immer hinfälliger. Schon frühzeitig traten brennende Schmerzen in den Fingern, besonders bei Nacht, auf, die in der Bettwärme ärger wurden. Später gesellten sich dazu Tag- und Nachtschweiße, so daß sie in der Nacht oft mehrmals Leib- und Bettwäsche wechseln mußte. Die Augen traten deutlicher hervor. Auch Kopfschmerzen, Schwindel traten hie und da auf. Die Sprache wurde rauh und näselnd, die Zunge wurde schwerer, dicker und länger, so daß sie beim Sprechen oft von den Zähnen eingeklemmt wird. Das Gebiß war früher ganz regelmäßig. Jetzt stehen die vorderen Schneidezähne des Unterkiefers schief nach auswärts, sind auseinandergerückt und passen nicht mehr auf die des Oberkiefers. Anfangs litt sie an Stuhlverstopfung: oft bis zu 14 Tagen keine Entleerung, in letzter Zeit hingegen treten oft Diarrhöen auf. Sie ist sehr nervös, hat oft Herzklopfen und Atembeschwerden. Leichter Tremor. Das Erinnerungsvermögen hat gelitten, die Stimmung ist gedrückt und leicht erregbar. Sie geht jetzt vornüber gebeugt.

Schädelumfang 57,7 cm,
Länge der Nase 5,5 cm,
Distanz der Nasenflügel 4,2 cm,
Umfang des Halses 40,0 cm,
Umfang der Taille 86 cm,

Körperlänge] 163 cm,
Augenhintergrund und Perimetrie normal.

Zweiter Eintritt Januar 1901. Es bestehen jetzt leichte Schwellungen einzelner Gelenke, besonders im Knie- und Ellbogengelenk, wo bei Bewegung Krepitation fühlbar ist. Die Herzbeschwerden sind stärker geworden. Die Stimme soll sich gebessert haben. Der Zwischenraum zwischen den mittleren oberen Schneidezähnen beträgt ca. 1 mm, der zwischen den unteren mittleren Schneidezähnen 9 mm. Die Zunge ist mächtig, Hände und Füße sind stark verbreitert. Die Tubera parietalia springen stark vor, ebenso die Arcus superciliares; Nasenflügel, Lippen, Unterkiefer sind mächtig vergrößert. Die Dornfortsätze sind druckschmerzhaft. Auch Druck auf den Kopf erzeugt Schmerzen in der ganzen Wirbelsäule, Augenbefund normal. Der Umfang des Halses hat um 3 cm abgenommen.

Dritter Aufenthalt auf der Klinik. Januar 1909. Anfälle von Stirnkopfschmerz mit Schlafsucht. Alimentäre Glykosurie (100 g D.): Spur.



Abb. 46. Akromegale und normale Hände.

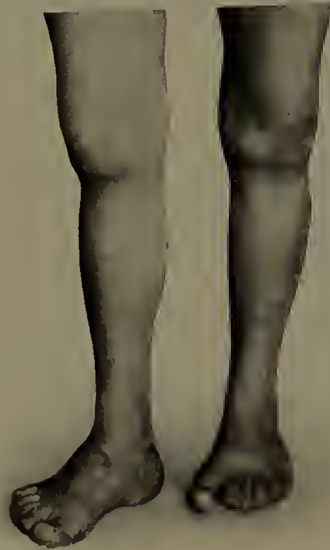


Abb. 47. Akromegale Füße.

Gynäkologische Untersuchung: Plattes Becken mit sehr geringen osteomalazischen Veränderungen. Dabei Schmerzhaftigkeit der Knochen, das Chvosteksche Phänomen positiv [1]). Es gelang einmal den Trousseau auszulösen. Flexion in Hüft- und Kniegelenk stark eingeschränkt. Adduktorenkrampf. Die Kniegelenke stark aufgetrieben, Krepitation. Elektrische Erregbarkeit normal. Augenbefund normal.

Erythocyten 4 728 000,
Hämoglobin 10,2 g,
Leukocyten 2900, davon
Neutroph. P. 60%.

Röntgenologischer Befund: Schädelkapsel verdickt, Sella turcica unregelmäßig erweitert, Processus clinoidei hyperostotisch. Die Verdickung der Extremitätenenden bezieht sich ausschließlich auf die Weichteile. Die Knochen sind atrophisch.

Vierter Aufenthalt auf der Klinik, April 1909. Starke Nachtschweiße, Herzklopfen. Halsumfang 38 cm. Alimentäre Glykosurie negativ.

Pigmentation an Gesicht, Händen und Hals. 0,001 Adrenalin subkutan, kein Zucker.

Fünfter Aufenthalt auf der Klinik, November 1909. Halsumfang 35 cm, Herz vergrößert, Extrasystolen. Chvosteksches Symptom negativ.

Sechster Aufenthalt auf der Klinik, April 1910. Alimentäre Glykosurie (100 g) negativ. Adrenalin 0,001, kein Zucker.

Dreimal 3 Thyreoidintabletten durch drei Tage hindurch, die Pulszahl

[1]) Der Fall wurde wegen dieser mannigfaltigen Symptome von A. Müller in der Wiener Gesellschaft f. innere Medizin und Kinderheilkunde vorgestellt.

wird etwas gesteigert. Herzklopfen gering, die neutrophilen Leukocyten steigen von 71,5 auf 84. Alimentäre Glykosurie nach Beginn der Thyreoidinmedikation negativ (s. bei Falta, Newburgh und Nobel).

Röntgenologischer Befund: Die Sella turcica ist derart destruiert, daß an ihre Stelle eine nach unten und vorn nicht mehr scharf abgrenzbare etwa kastaniengroße Höhlung getreten ist. Der Processus clin. anat. ist durch verwaschene Knochenmassen substituiert, desgleichen der größte Teil des Bodens, besonders im vorderen Anteil. Der Klivus ragt eigentümlich zapfenförmig, anscheinend vergrößert empor.

In der letzten Zeit hat sich bei der Patientin eine ausgesprochene Kachexie entwickelt. Dazu gesellten sich leichte Zeichen eines Myxödems, besonders eine polsterartige Verdickung der Handrücken und der Haut der Supraklavi-





Abb. 48 u. 49. Fall von Akromegalie (Beob. XXXI).

kulargruben. Die Pulszahl beträgt jetzt im fieberfreien Zustand (die Patientin leidet sehr häufig an Bronchopneumonien) ca. 70; der Blutdruck (Gärtner) liegt um 70; die früher häufig bestehenden Diarrhöen treten nur noch ganz vereinzelt auf. Meistens besteht Obstipation; der Halsumfang ist zwar wieder stärker geworden, doch kann daran auch eine myxödematöse Verdickung der Weichteile schuld haben.

An dem Fall ist das Verhalten der Schilddrüse instruktiv. Es handelt sich um einen typischen Fall von Akromegalie, bei welchem sich durch lange Zeit hindurch Zeichen von Hyperthyreoidismus (Schweiße, Tachykardie, Tremor, leichter Exophthalmus, Diarrhöen) zeigen. Später mit der Entwicklung der Kachexie treten diese Erscheinungen immer mehr zurück und an ihre Stelle treten die einer leichten Schilddrüseninsuffizienz.

Die regressiven Veränderungen, die sich häufig in den späteren Stadien der Akromegalie in der Schilddrüse etablieren, können wohl als eine Teilerscheinung der degenerativen Vorgänge aufgefaßt werden, die im späteren Verlauf der Akromegalie nicht nur diejenigen Organe, welche Sitz der akromegalen gesteigerten Wachstumstendenz gewesen sind, sondern fast den ganzen Organismus ergreifen. Man kann daher in den späteren Stadien der Akromegalie sehr häufig myxödematöse Symptome auch dann auftreten sehen, wenn vorher keine Erscheinungen der Hyperthyreose dagewesen sind. Pineles berichtete über zwei Fälle von Akromegalie mit Myxödem der Haut, Stupidität und Gedächtnisschwäche.

Pineles erzielte Besserung der Myxödemsymptome durch Schilddrüsenmedikation, während die Darreichung von Hypophysentabletten sie nicht beeinflußte.

Der pathologisch-anatomische Befund der Schilddrüse bei der Akromegalie zeigt fast stets abnorme Verhältnisse. Da wo Hyperthyreose vorliegt, findet sich das Bild einer Basedowstruma. Sonst zeigt sich fast immer Bindegewebsvermehrung, wie sie auch in anderen Organen bei der Akromegalie vorkommt, oder kolloide Degeneration in Verbindung mit eventuell höhergradiger Sklerosierung und Atrophie des Parenchyms. Ein normaler Befund wurde in dem Falle von Gaussel erhoben.

Das Gefäßsystem zeigt in den späteren Stadien der Erkrankung fast regelmäßig Veränderungen. Es entwickeln sich leichte Grade von Arteriosklerose. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß alle drei Gefäßhäute daran beteiligt sind und daß die Media an Muskelfasern verarmt. Das Herz hypertrophiert nicht selten, der Herzmuskel degeneriert bald. Besonders die mit anderen Basedowischen Symptomen einhergehenden Fälle zeigen im Anfangsstadium oft leichte Grade von Tachykardie; bei allen entwickeln sich in den Spätstadien Erscheinungen der Insuffizienz des Herzmuskels. Auffallend häufig sind Varizen.

Die Vergrößerung des Herzens kann in manchen Fällen wohl Teilerscheinung einer echten Splanchnomegalie sein. Humphry beschreibt bei einem 39jährigen Mann mit Akromegalie eine bedeutende Herzhypertrophie ohne Klappenveränderungen. In dem vorhin mitgeteilten Falle (Beobachtung XXIV) ließ sich röntgenologisch eine Verbreiterung des Herzschattens auf 13 cm nachweisen. Der Kranke war 32 Jahre alt. Außer der Vergrößerung des Herzens findet sich nicht selten auch Vergrößerung der Leber, der Milz, des Magens und Darms. Die Lebervergrößerung ist oft nur Folgeerscheinung einer bestehenden Herzinsuffizienz, bisweilen wohl ebenfalls Teilerscheinung einer echten Splanchnomegalie. Die Milzvergrößerung ist eine Teilerscheinung der noch später zu beschreibenden Hyperplasie des lymphatischen Apparates. Die Magendilatation wird mit der häufig zu beobachtenden Polyphagie in Beziehung gebracht; Cuningham beschreibt in einem Falle Verlängerung des Dünndarms auf das Doppelte. Auch die Nieren sind häufig auffallend groß, im Harn finden sich nicht selten leichte Grade von Albuminurie. Fischer fand in zwei Fällen enorm große Nebennieren, die Vergrößerung betraf besonders die Rinde; auch Delille hat sie mehrfach gesehen. Neuerdings wurde von Fischer und Schultze in zwei Fällen von Akromegalie Nebennierenvergrößerung gefunden. In dem einen (einem Fall von Frühakromegalie) waren die Nebennieren um mehr als das Fünffache größer als normal. Die histologische Untersuchung ergab, daß die Nebennieren in toto ganz gleichmäßig vergrößert waren. Auch die Nieren waren vergrößert und zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung enorm große Glomeruli.

Das Pankreas wurde in manchen Fällen sklerosiert gefunden, in anderen fand sich ein völlig normales Pankreas (vgl. später die Kombination von Akromegalie mit Diabetes). In manchen Fällen von akromegalem Riesenwuchs waren die Bauchspeicheldrüsen von ganz enormer Größe (bis 270 g, Launois et Roy). Schon Klebs und Fritsche fanden eine persistente Thymusdrüse bei Akromegalie. Dieser Befund wurde seither sehr häufig erhoben. (Dalton, Arnold u. a.; ausführliche Literaturangabe findet sich bei Borchardt [D. A. f. klin. Med]. Pierre Marie deutet die Thymusvergrößerung als Reviviszenz. Die vergrößerte Thymusdrüse kann eine deutliche Dämpfung über der oberen Hälfte des Sternums erzeugen, doch darf aus dieser Dämpfung nicht ohne weiteres auf die Vergrößerung der Thymusdrüse geschlossen werden, da gerade das Sternum bei Akromegalen oft enorm verdickt ist.

Die Untersuchung des Blutes ergibt bei der Akromegalie nicht selten eine Herabsetzung der Zahl der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes. Dies wurde von Sabrazès und Bonnes beobachtet. Messedaglia sah sie in sieben Fällen, Rotky in fünf Fällen. Bei den hier angeführten Fällen ergab die Untersuchung im Fall Str., Beobachtung XXXI 4,7 Millionen rote Blutkörperchen und 70 % Hämoglobin. Im Fall Ta., Beobachtung XXVII 4,97 Millionen Erythrocyten und 82 % Hämoglobin. Im Fall Ti., Beobachtung XXV 4,49 Millionen Erythrocyten und 95 % Hämoglobin. Im Fall Bo., Beobachtung XXVI 5,21 Millionen Erythrocyten und 85 % Hämoglobin. Es scheint also hauptsächlich in den späteren Stadien Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt herabzugehen.

Die Zahl der Leukocyten ist meist normal (Rotky), doch fand sich auch mehrfach etwas verringerte Zahl. Bei meinen Fällen ergab die Untersuchung: im Fall Ad., Beobachtung XXIX 9800, im Falle Bo., Beobachtung XXVI 8840, im Fall Da., Beobachtung XXVIII 8100, im Fall Ta., Beobachtung XXVII 5600, im Fall Un., Beobachtung XXIV 6240 und endlich im Fall Str., Beobachtung XXXI nur 2900.

Die Differentialzählung ergibt in der Mehrzahl der Fälle Mononukleose und nicht selten Vermehrung der Eosinophilen. Dies fanden Sabrazès und Bonnes in zwei Fällen, Messedaglia in sieben Fällen (30—37,8 Lymphocyten), Rotky in fünf Fällen. Exner fand in einem Fall 39 % Mononukleäre und 6,1 % Eosinophile. Franchini und Giglioli fanden ebenfalls in vier Fällen Mononukleose und unter diesen in zwei Fällen Hypereosinophilie. Mendel fand in einem Fall sogar 18 % Eosinophilie. Auch Messedaglia und Rotky fanden die Eosinophilen meist etwas vermehrt. In meinen eigenen Fällen fanden sich: im Fall Ta., Beobachtung XXVII 76% Neutrophile und 2 % Eosinophile, im Fall Da., Beobachtung XXVIII 74 % Neutrophile und 6 % Eosinophile, im Fall Bo., Beobachtung XXVI 63,8 % Neutrophile und 2,3 % Eosinophile, im Falle Ad., Beobachtung XXIX 66 % Neutrophile und 1 % Eosinophile, im Fall Str., Beobachtung XXXI 60 % Neutrohile, im Fall Un., Beobachtung XXIV 57,6 % Neutrophile und 1,3 % Eosinophile und im Fall Ti., Beobachtung XXV 56,7 % Neutrophile und 0,2 % Eosinophile.

Neuerdings hat auch Borchardt den Blutbefund bei drei Fällen von Akromegalie mitgeteilt. Er fand die Erythrocyten annähernd normal, die neutrophilen Polynukleären wenig herabgesetzt, die Eosinophilen meist vermehrt.

Das Leukocytenbild zeigt also besonders in den späteren Stadien recht häufig relative und wohl auch absolute Verminderung der neutrophilen Zellen und relative Vermehrung der großen Mononukleären; vielleicht der Ausdruck eines mehr oder minder ausgesprochenen Status lymphaticus, wie er auch bei manchen Sektionen tatsächlich erhoben werden konnte (Messedaglia, Schultze, Fischer, Rotky, Claude und Baudouin u. a.).

Einer etwas genaueren Schilderung bedürfen die Anomalien des Stoffwechsels bei der Akromegalie. In manchen Fällen findet sich Fettsucht, so in dem viel zitierten Fall von Strümpell, hier heißt es allerdings nur „Fettpolster reichlich". Neuerdings teilen Schultze und Fischer einen Fall von Frühakromegalie mit, der fett war. Auch der früher mitgeteilte Fall Beobachtung XXIX war fett. Bei der Durchsicht der Literatur habe ich ausgesprochene Fettsucht nie gefunden. Häufig findet sich Heißhunger und Polyphagie vermerkt, verhältnismäßig nur selten längere Perioden andauernd, meist vielmehr intermittierend. Ob dieses Symptom immer als ein Zeichen von Hyperthyreose aufgefaßt werden soll und nicht — in gewissen Stadien — der

Akromegalie als solcher zukommt, möchte ich vorderhand dahingestellt sein lassen.

Untersuchungen des Gaswechsels sind bisher bei der Akromegalie nur mittelst des Zuntz-Geppertschen Apparates angestellt worden. (Magnus-Levy, H. Salomon und neuere Untersuchungen von Bernstein und mir.) Ich habe diese Untersuchungen in folgender Tabelle zusammengestellt.

Autor	Geschlecht und Alter	Länge in cm	Gewicht	O_2-Verbrauch in ccm pro kg und Min.	CO_2-Produktion in ccm pro kg u. Min.	Bemerkungen
Magnus-Levi	52jähr. Frau	147	52	5,19	4,25	Kein Diabetes.
Salomon Fall I	49jähr. Mann	183	112	4,9	4,33	Seit ca. 19 Jahren erkrankt, starke Schweiße, oft Heißhunger und vermehrter Durst. Potenz nicht gestört, herkulisch gebaut, Diabetes (Zuckerausscheidung beträgt wenige Gramm).
Salomon Fall II	51jähr. Frau	160	79,6	4,30	3,04	Auch Mutter an Akromegalie u. Diabetes erkrankt. Seit 7 Jahren Veränderungen im Gesicht, seit 5 Jahren großer Durst, Diabetes gravis, ziemlich fett.
Salomon Fall III	42jähr. Mann	158	79,6	3,96	3,04	Seit ca. 20 Jahren erkrankt, kein Diabetes, keine Störung der Potenz.
Salomon Fall IV	36jähr. Frau	143	56,5	4,00	3,3	Seit 8 Jahren Amenorrhöe, kein Diabetes.
Bernstein u. Falta	31jähr. Mann	175	89	3,55	2,73	Stark gebaut, Schilddrüse leicht vergrößert, aber keine deutlichen Zeichen von Hyperthyreose, alimentäre Glykosurie.
Bernstein u. Falta	32jähr. Mann	168	75	3,87	3,16	Schilddrüse vergrößert, leichte Zeichen von Hyperthyreose, bei Belastung keine Glykosurie.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels scheinen mir die Frage, ob bei der Akromegalie eine dieser Krankheit als solcher zukommende Steigerung der Kalorienproduktion vorkommen kann, nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden. In dem Falle von Magnus-Levy ist der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion zweifellos beträchtlich erhöht. Allein hier scheinen nach den Angaben des Autors nicht unbeträchtliche Erscheinungen von Hyperthyreose vorhanden gewesen zu sein. Im Falle I von Salomon ist der Gaswechsel in Anbetracht der Größe und des Körpergewichtes des Individuums noch wesentlich mehr erhöht. Die geringe Glykosurie kann für die bedeutende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs sicher nicht herangezogen werden (vgl. die späteren Ausführungen über den Gaswechsel bei Diabetes mellitus im Kapitel Pankreas). Ob die in diesem Falle bestehenden

Schweiße und der zeitweilige Heißhunger auf eine Hyperthyreose zurückzuführen sind, ist nicht ohne weiteres sicher.

Im Falle II ist der Sauerstoffverbrauch in Anbetracht der Größe der Patientin hoch. Allein hier besteht ein schwerer Diabetes; auch im Falle III liegen die Sauerstoffwerte etwas über der oberen Grenze der Norm. Im Falle IV scheint der Umsatz normal zu sein. Aus den beiden Fällen von Bernstein und von mir kann man eine Erhöhung des Gaswechsels nicht schließen. Im großen ganzen besteht der Schluß, den Magnus-Levi und auch Salomon gezogen haben, daß der Gaswechsel bei der nicht komplizierten Akromegalie nicht erhöht ist, zu Recht. In den späteren Stadien der Kachexie und des Verfalls dürfte der Umsatz eher erniedrigt sein, besonders dann, wenn auch die Schilddrüse degeneriert und myxödematöse Symptome hinzutreten.

Über den Salzstoffwechsel liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Von Moraczewski fand in einem Fall von Akromegalie ausgesprochene Retention von Phosphor, Kalk, Magnesia und Chlor (und auch Stickstoff) und erklärt dies durch das gesteigerte Wachstum der Gewebe.

Untersuchungen über den Purinstoffwechsel sind von Nowaczinsky und mir an drei Fällen von Akromegalie angestellt worden. Es handelt sich um die früher ausführlich geschilderten Fälle T., Beobachtung XXV, Un., Beobachtung XXIV und Ta., Beobachtung XXVII. Im Falle T. (31jährig) fanden wir bei purinfreier Kost eine Harnsäureausscheidung zwischen 0,72 und 0,92 g in 24 Stunden. Im Falle U. (32jährig) zwischen 0,89 und 1,16 g. 14 Tage nach der Operation fanden sich Werte, die eher noch etwas höher waren. Die Operation hatte in diesem Fall, wie schon erwähnt, auf die Erscheinungen der Akromegalie keinen Einfluß gehabt. Nach Zufuhr von Natrium nucleinicum trat eine prompte Steigerung der Harnsäureausscheidung auf. Im Falle Ta. (33jährig) fanden sich Harnsäurewerte zwischen 0,72 und 1,29 g.

Es fanden sich also in allen drei Fällen Werte für die endogene Harnsäureausscheidung, die durchschnittlich das Doppelte oder mehr als das Doppelte des bei normalen Menschen zu beobachtenden endogenen Harnsäurefaktors betrugen. Irgendwelche Komplikationen dürften wohl kaum als Ursache für diese enorme Steigerung angesehen werden. Die Patienten waren alle fieberfrei, im Falle U. bestanden ganz leichte Symptome einer Hyperthyreose, die aber in den beiden anderen Fällen fehlten. Im Falle Ta. war Lues vorausgegangen, es waren aber jetzt gar keine Symptome von Lues vorhanden. Wir müssen also wohl annehmen, daß die Steigerung der Harnsäureausscheidung der Akromegalie als solcher zukommt, um so mehr, als sich in einigen Fällen von hypophysärer Dystrophia adiposo-genitalis auffallend niedrige endogene Harnsäurewerte fanden. Nach Zufuhr von purinhaltigem Material erfolgte in einem Falle von Akromegalie eine prompte Steigerung der Harnsäureausscheidung, während in einem Falle von hypophysärer Dystrophie die Harnsäureausscheidung außerordentlich verschleppt war.

So hohe Werte für die endogene Harnsäureausscheidung, wie wir sie in drei Fällen von Akromegalie fanden, sind bisher nur bei Krankheiten, bei denen massenhaft lymphatisches Gewebe zugrunde geht resp. bei gewissen mit starker Hyperleukocytose einhergehenden fieberhaften Prozessen (akuter Gelenkrheumatismus) beobachtet worden. Die Leukocytenzahl war in den untersuchten Fällen von Akromegalie eher niedriger als normal. Es lag gar kein Anhaltspunkt für eine gesteigerte Einschmelzung lymphatischen Gewebes vor. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand sind sehr erwünscht (vgl. auch I. Kap.)

Neuerdings hat Dr. Vias einen ganz chronisch verlaufenden Fall von Akromegalie (siehe Fall A., Beobachtung XXIX) untersucht und keine Steigerung der endogenen Harnsäureausscheidung gefunden.

Ganz besonders häufig ist die Akromegalie mit Glykosurie resp. mit Diabetes mellitus kompliziert. Schon Pierre Marie hat angegeben, daß in einem Drittel oder in der Hälfte der Fälle von Akromegalie sich Glykosurie findet. Ausführliche Literaturangaben finden sich bei Launois et Roy und Borchardt.

Borchardt stellt 176 Fälle von Akromegalie aus der Literatur zusammen, bei denen sichere Angaben über Untersuchung des Harns auf Zucker vorliegen. In 63 Fällen also in 35,5 %, fand sich Diabetes, in 8 Fällen alimentäre Glykosurie. In manchen Fällen zeigt der Diabetes den gewöhnlichen Verlauf und führt ev. zum Exitus im Koma. In manchen Fällen aber zeigt die Glykosurie, wie v. Noorden zuerst hervorhob, eine auffällige Unabhängigkeit vom Zuckerwert der Nahrung. Die von mir mitgeteilten Fälle verhielten sich folgendermassen:

Beobachtung	XXIV, U.:	bei stark kohlehydrathaltiger Kost . .	neg.
„	XXV, T.:	alimentäre Glykosurie (100)	pos.
„	XXVI, Bo.:	(deutl. Hyperthyreose durch Thyreoidin)	neg.
„	XXVII, Ta.:	alimentäre Glykosurie, auch bei stark kohlehydrathaltiger Kost	stark pos.
„	XXVIII, Da.:	alimentäre Glykosurie	pos.
„	XXIX, Ad.:	alimentäre Glykosurie	pos.
„	XXX, St.:	alimentäre Glykosurie (auch bei Lävulose)	pos.
„	XXXI, Str.:	zuerst alimentäre Glykosurie pos., später bei mehrfacher Untersuchung	neg.

Unter acht Fällen waren fünf deutlich, einer vorübergehend schwach positiv. In einem Fall (Ta.) kann man schon von einem ganz leichten Diabetes sprechen.

Das Verhalten gegen Adrenalin wurde nur in zwei Fällen (Beobachtung St. und Beobachtung Ta.) beide Male mit negativem Erfolg, geprüft.

Bei manchen Fällen tritt nur im Anfangsstadium der Akromegalie alimentäre Glykosurie resp. Diabetes auf, später zeigen diese Fälle eine sehr hohe Toleranz. W. Schlesinger und Borchardt teilen je einen solchen Fall mit. Neuerdings berichtet Cushing über solche Fälle. In dem Falle von Borchardt bestand der Diabetes fünf Jahre, später trat auch auf 150 g Traubenzucker keine Glykosurie auf. Es ist bemerkenswert, daß sich solche vorübergehende diabetische Stoffwechselstörungen nicht selten bei Morbus Basedowi finden (thyreogene Glykosurie).

Die Erregbarkeit der vegetativen Nerven zeigte in den wenigen Fällen, die ich bisher untersuchte, ein sehr verschiedenes Verhalten. Im Falle Ta. trat nach Injektion von Adrenalin starke Blutdrucksteigerung, Tachykardie und Arrhythmie auf. Auch trat sehr starke Diurese ein, hingegen keine Glykosurie. Da in diesem Falle bei stärkerer Kohlehydratbelastung Zucker im Harn auftrat, so ist dieser Fall ein schönes Beispiel für die Unabhängigkeit des alimentären und des nervösen Faktors (Falta, Newburgh und Nobel, Fall 43). Auch Injektion von Pituitrinum infundibulare wirkte sehr stark diuretisch. Nach Pilokarpininjektion traten nur mäßige Schweiße und mäßiger Speichelfluß auf, obwohl die Patientin angab, an Krisen mit heftigem Schweißausbruch zu leiden. In anderen Fällen war die Erregbarkeit der Schweißdrüsen durch Pilokarpin deutlicher. Es können also vorübergehend Zustände heftiger Erregung der Schweißdrüsen auftreten, ohne daß in den Intervallen Übererregbarkeit derselben besteht. Die Schweißausbrüche sind bekanntlich ein sehr häufiges Symptom der Akromegalie. Magnus-Levi und Salomon deuteten bei ihren Fällen von Akromegalie die Schweiße als Symptom der Hyperthyreose, doch scheint es mir ganz sicher zu sein, daß die Schweißausbrüche bei der Akromegalie auch eine andere wohl in der Akromegalie selbst gelegene Ursache haben, da

man sie auch in den Fällen sieht, in denen sonstige Basedowische Symptome und vor allem anderen das Kardinalsymptom der Hyperthyreose, die Tachykardie, fehlen. Z. B. war dies im Falle Ti. Beobachtung XXV der Fall.

Als ein weiteres Symptom, das auf einem abnormen Erregungszustand vegetativer Nerven beruht, kann die Polyurie angesehen werden. Auch sie tritt meist nur vorübergehend krisenartig auf, das spezifische Gewicht des Harns kann dabei auf sehr niedrige Werte absinken, so daß die Erscheinungen an den echten Diabetes insipidus erinnern. Wie ich schon vorhin erwähnte, kann in manchen Fällen eine besondere Erregbarkeit der Nierennerven für Adrenalin oder Pituitrinum infundibulare bestehen. Wie weit solche Veränderungen im Erregungszustand oder in der Erregbarkeit gewisser vegetativer Nerven mit der Funktionsänderung der Hypophyse zusammenhängen, ist noch nicht durchsichtig. Man kann höchstens vermuten, daß die krisenartig auftretende Polyurie mit vorübergehender Irritation des Hinterlappens und Mehrproduktion des hypophysären „Diuretins" zusammenhängt.

Daß Komplikation mit Hyperthyreose oder Hypothyreose den Erregungszustand der vegetativen Nerven in mannigfaltiger Weise beeinflußt, brauche ich nicht näher auszuführen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergibt in den vorgeschrittenen Fällen sehr häufig Vermehrung der bindegewebigen Elemente in den vegetativen Nerven und Ganglien (Marie und Marinescu).

Die Symptome von seiten des somatischen Nervensystems sind sehr mannigfaltig. Zu den Frühsymptomen gehören oft sehr lästige rheumatoide Schmerzen und eventuell Akro-Parästhesien (Sternberg). Die Schmerzen treten in manchen Fällen während der Nacht auf, so daß die Kranken aufstehen und im Zimmer herumgehen müssen (Beobachtung XXIV). Auch Hitzegefühl in den Fingern kommt vor. In einem Falle trat gleichzeitig mit den Schmerzen vorübergehend Schwellung der Fingergelenke auf. Ob Kombination mit dauernden Gelenkschwellungen und chronisch deformierenden Prozessen der Gelenke, wie dies bei Beobachtung Str., XXXI der Fall war, häufig ist, habe ich aus der Literatur nicht entnehmen können. Die Reflexe zeigen wechselndes Verhalten. Bisweilen sind sie gesteigert, bisweilen herabgesetzt.

Auch Veränderungen der Psyche und Intelligenz kommen bei Akromegalie vor. In manchen Fällen besteht eine eigentümliche Apathie, Mangel an Initiative und Verlangsamung der Sprache. In seltenen Fällen wurden auch Exaltationszustände beobachtet. Die pathologisch-anatomische Untersuchung am Nervensystem ergibt keine konstanten Befunde, regelmäßig ist nur in den späteren Stadien Vermehrung der bindegewebigen Elemente in den Nerven.

Unter den Symptomen der Akromegalie gibt es noch eine Gruppe, welche mit dem Krankheitsprozeß an sich nichts zu tun hat, sondern mechanisch durch die Vergrößerung der Hypophyse hervorgerufen werden. Hierher gehören vor allem anderen die Veränderungen am Türkensattel; zuerst hat Oppenheim die Vergrößerung der Sella in vivo mittelst Röntgendurchleuchtung erkannt. Seither ist die röntgenologische Technik ungemein verfeinert und zu einem wichtigen diagnostischen Behelf geworden. Die Veränderungen des Türkensattels können sehr verschiedenartig sein; sehr häufig findet sich bei rein intrasellärem Sitz des Tumors eine Ausweitung der Sella mit Vertiefung des Bodens. Es kann dadurch die knöcherne Scheidewand zwischen Sella und Keilbeinhöhle papierdünn werden, ja sogar durchbrechen; die Processus clinoidei können selbst bei großen Tumoren ziemlich intakt bleiben. Bei sehr großen Tumoren kann es auch zur Erweiterung des Sellaeingangs und ev. auch zur Destruktion der

Processus clinoidei kommen. Auch Verkalkungen des Tumors können sich finden. Verkalkungen der Dura sind nicht selten.

Als Beispiel diene folgender Röntgenbefund bei einem typischen Fall von Akromegalie.

Beobachtung XXXII: U. 9. XII. Die Sella turcica ist nicht nur im ganzen auf das Doppelte (im Sagittalschnitt gemessen) erweitert, sondern ist auch insbesondere in ihrem Introitus sehr geräumig. Auch dieser ist mindestens doppelt so weit als in der Norm. Der Boden der Sella turcica hat seine homogene Rundung eingebüßt und ist polygonal mit verwaschenen Rändern. Mehrfache krümelige kalkhaltige Massen im Inneren der Sattelgrube sind wohl als verkalktes Tumorgewebe aufzufassen. Die hier statthabende Erweiterung zeigt sich auch an der Zuschärfung des Klivus an seiner Basis.

Der Mangel einer Sellavergrößerung beweist nichts gegen Akromegalie. Einerseits können, wie wir später sehen werden, auch in kaum vergrößerten Hypophysen spezifische mikroskopische Veränderungen besonders in den Anfangsstadien der Krankheit vorhanden sein, andererseits kann sich ein Hypophysentumor in der Keilbeinhöhle von epithelialen Resten des Hypophysenganges ausgehend oder ein solcher der Rachendachhypophyse finden, im ersteren Falle kann sogar der Sellaboden von unten aus usuriert und so die Verbindung mit der Hypophyse erst sekundär hergestellt werden (Erdheim).

Auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Sellaveränderungen werde ich später nach Besprechung der Hypophysentumoren zurückkommen.

Zu den durch den Druck des wachsenden Tumors hervorgerufenen Symptomen gehören ferner Kopfschmerz ev. Schwindel und Erbrechen, doch sind die beiden letztgenannten Symptome ebenso wie Paresen der Hirnnerven bei der Akromegalie verhältnismäßig selten. Viel häufiger finden sich hingegen Störungen von seiten der Nervi optici, nicht selten in Form der bitemporalen Hemianopsie und hemianopischen Pupillenreaktion, letztere soll nach den Untersuchungen von Wernicke und Déjerine einen Tumor der Hypophyse nahezu sicher anzeigen.

Neben der Hemianopsie findet sich aber auch häufig einfache Amblyopie; es können alle diese Erscheinungen auch nur einseitig auftreten, sie können zur Erblindung eines oder beider Augen führen; die Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt meist nur Veränderungen der Papille im Sinne der Neuritis (in 40%) resp. der Atrophie, selten Stauungspapille. Ich komme auf die Erscheinungen des Hirndrucks nochmals bei den nichtakromegalen Hypophysentumoren zurück.

Pathologische Anatomie der Hypophyse.

Ich wende mich nun der Besprechung der Natur des Hypophysentumors bei der Akromegalie zu. Obwohl es das wichtigste Symptom ist, habe ich es an das Ende der langen Symptomenreihe gestellt, weil es uns zur Besprechung der Pathogenese dieser Erkrankung herüberleitet. Es läßt sich heute mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit behaupten, daß sich bei jeder typischen Akromegalie im Vorderlappen der Hypophyse oder in seltenen Fällen dystopische, von versprengten Hypophysenkeimen ausgehende Adenome oder Adenokarzinome finden. Die im letzten Jahrzehnt lebhaft geführte Diskussion dreht sich hauptsächlich um die folgenden beiden Fragen: Gibt es Fälle von Akromegalie ohne Hypophysentumor resp. ohne die als spezifisch angesehenen adenomatösen Veränderungen der Hypophyse und ferner: gibt es Fälle mit solchen Tumoren, welche keine Symptome von Akromegalie aufweisen? Diese Fragen sind vor kurzem in einer Monographie von B. Fischer

mit Temperament diskutiert worden, ich kann bezüglich der Literatur auf dieselbe verweisen und will hier nur versuchen, die wichtigsten Gesichtspunkte hervorzuheben.

Hanau hat zuerst darauf hingewiesen, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Akromegalie Adenome der Hypophyse beobachtet werden. Durch die Auffindung einer spezifischen Färbung für die in den chromophilen Zellen vorkommenden Zellgranula durch Benda ist die Erkennung der adenomatösen Geschwülste wesentlich erleichtert worden. Benda hat selbst unter 4 Fällen von Akromegalie 3 mal die Zellgranula in ungeheuerer Vermehrung in dem adenomatös entarteten vorderen Hypophysenlappen gefunden. Meist

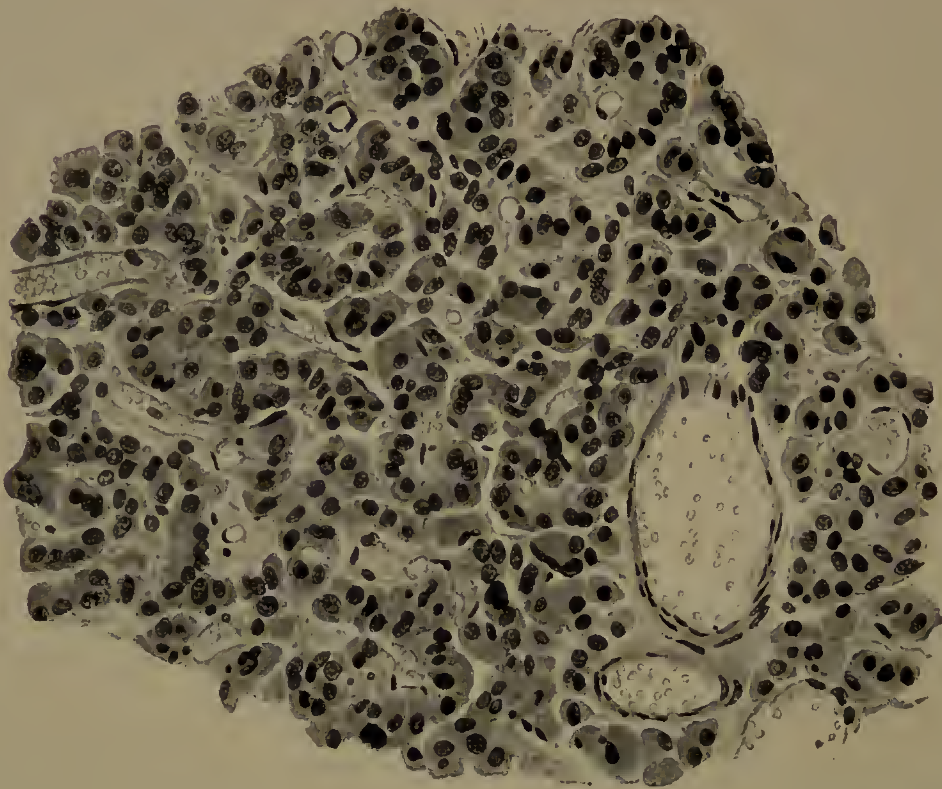


Abb. 50. Adenokarzinom der Hypophyse, großenteils aus eosinophilen Zellen bestehend.

handelt es sich um gutartige Formen; bei den malignen Formen, bei denen die Wucherung sehr rasch vor sich geht, können die Zellen sehr klein bleiben. In solchen Fällen kann unter Umständen erst durch die Bendasche Färbung die Herkunft derselben aus den Drüsenzellen festgestellt werden. Solche maligne Adenome sind früher meist für Sarkome gehalten worden. Fischer sagt, daß andersartige Tumoren, wie Karzinome, Sarkome, Endotheliome etc. niemals Akromegalie erzeugen können; dieser Satz besteht wohl sicher zu Recht, unsicher ist nur die Stellung jener Fälle von typischer Akromegalie, bei denen der pathologische Befund auf Adenokarzinom lautete. Ich verweise auf den Fall von Cagnetto. Cagnetto beschreibt ein großes Adenokarzinom vom glandulären Teil der Hypophyse ausgehend mit reichlichen Sekretgranulis, welches Metastasen im Rückenmark setzte; in diesem waren ebenfalls chromophile Zellen nachweisbar. Die Abbildung 50, die ich Herrn Prof. Stoerck verdanke, stellt einen ähnlichen Fall dar. Es besteht in dieser Beziehung wieder eine

bemerkenswerte Analogie zur Schilddrüse, bei welcher mit Metastasenbildung und Basedowischen Erscheinungen einhergehende Adenokarzinome beschrieben wurden. Wenn sich ferner in solchen Fällen mit maligner Entartung des Adenoms manchmal nur spärliche chromophile Zellen finden, wie in einem anderen Fall von Cagnetto, so dürfte sich dies kaum gegen die Gültigkeit des obenangeführten Leitsatzes verwenden lassen, da bei malignen Tumoren häufig eine Anaplasie der Zellen eintritt, worauf Fischer mit Recht hinweist. Es sind ferner Fälle von Akromegalie beschrieben worden, bei welchen die Sektion zwar Tumoren aufdeckte, die vom drüsigen Teil der Hypophyse ausgingen, die aber cystisch degeneriert waren und nur noch wenig Drüsengewebe aufwiesen. Nun ist es ja auffällig, wie rasch nach Entfernung eines Teils der Geschwulst in den wenigen bisher operierten Fällen die Erscheinungen der Akromegalie sich vermindern. Es handelte sich hier aber um frischere Fälle; bei sehr alten Fällen mit Kachexie wird dies vielleicht nicht so rasch gehen. Besonders sind endlich die Fälle mit kolloider Struma der Hypophyse als Gegenbeweis gegen den Leitsatz herangezogen worden, indem sich einerseits solche Strumen ohne eigentliche Adenombildung bei Akromegalie fanden, andererseits typische Strumen mit kleinen Adenomen ohne Akromegalie. Als Beispiel für den ersteren Typus erwähne ich den Fall von Widal, Roy et Froin. Hier fand sich typische Akromegalie bei einem 66jährigen Mann, und Atrophie und Sklerose der von Kolloidcysten durchsetzten Drüsensubstanz; trotz der Atrophie konnten aber doch ziemlich reichliche chromophile Zellen aufgefunden werden. Als Beispiel für den zweiten Typus verweise ich auf die Fälle von Zack und von Cagnetto. Im Falle von Cagnetto handelte es sich um eine 32jährige Frau ohne Akromegalie; die Hypophyse war 1,55 g schwer, also dreimal so schwer, wie eine normale; mikroskopisch fand sich eine typische Struma, in welcher kleine adenomatöse Partien mit strumösen abwechselten. Auch hierfür gibt uns das analoge Verhalten der Schilddrüse den Schlüssel. Es gibt auch Fälle von Basedowscher Krankheit, bei denen in der Schilddrüse nur „Basedowinseln“ gefunden werden.

Pathogenese. Schon Pierre Marie hat den Zusammenhang der Akromegalie mit der Hypophyse erkannt; allerdings hat er angenommen, daß durch den Tumor das funktionierende Hypophysengewebe zerstört würde. v. Strümpell, Arnold u. a. haben die Ansicht vertreten, daß die Vergrößerung der Hypophyse der der gipfelnden Teile koordiniert, also nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Stoffwechselerkrankung sei (endogene Theorie). Die Theorie der Überfunktion ist zuerst von Tamburini, Benda und Massalongo vertreten worden. Andere Autoren haben eine primäre Funktionsstörung der Keimdrüsen angenommen (Freund, Verstraeten, Stumme, in letzter Zeit besonders E. Mayer).

Von anderen Autoren endlich (Claude, Delille etc.) wurde die endogene Theorie dahin modifiziert, daß die Akromegalie eine pluriglanduläre Erkrankung sei.

Die Annahme eines Funktionsausfalles der Hypophyse bei der Akromegalie läßt sich heute nicht mehr aufrecht erhalten. Wir werden später sehen, daß Prozesse, welche die glanduläre Hypophyse destruieren, niemals zu akromegalen, sondern zu ganz andersartigen Erscheinungen führen; dasselbe lehrt auch die Hypophysenexstirpation bei Tieren. Die Annahme einer primären Funktionsstörung der Keimdrüsen ist schon deshalb unhaltbar, weil es, wie früher ausgeführt wurde, Fälle von Akromegalie gibt, bei denen die Keimdrüsen noch funktionieren, wenn die Krankheit schon lange Jahre voll ausgebildet ist. Gegen die endogene Theorie spricht unter anderem der Erfolg der partiellen Exstirpa-

tion des Hypophysentumors, der später noch genauer geschildert werden soll. Dieser stellt die Hypophyse ganz in den Mittelpunkt der Pathogenese der Akromegalie. Daß bei der Akromegalie sehr häufig andere Blutdrüsen miterkrankt sind, ist schon von Pineles betont worden; dadurch wird, wie wir gesehen haben, das Krankheitsbild sehr mannigfaltig. Der Umstand, daß diese Mitbeteiligung eine sehr verschiedenartige ist, daß z. B. von seiten der Schilddrüse einmal Symptome der Überfunktion, ein andermal solche der Insuffizienz auftreten, weist wiederum der Hypophyse eine prädominierende Stellung zu. Als Kardinalsymptome der Akromegalie können daher nur jene Erscheinungen angesehen werden, welche direkt auf die Funktionsänderung der Hypophyse zu beziehen sind; daneben gibt es noch ein Heer sekundärer Symptome.

Außer dem Erfolg der chirurgischen Behandlung ist es besonders die Ähnlichkeit des pathologisch-anatomischen Befundes an der Hypophyse bei Akromegalie mit dem an der Schilddrüse bei Morbus Basedowi, die darauf hinweist, daß die Akromegalie durch eine Funktionssteigerung der glandulären Hypophyse zustande kommt.

Gegen diese Annahme ist eingewendet worden, daß sich in manchen Fällen, wie schon oben erwähnt, Strumen der glandulären Hypophyse fanden, bei welchen die degenerativen Erscheinungen vorherrschten, und daß andererseits Strumen oder kleine Adenome ohne Akromegalie vorkommen. Ich glaube, daß der Satz Kochers, daß Struma und Struma zweierlei ist, ebenso wie für die Schilddrüse auch für die glanduläre Hypophyse Geltung hat. Es wird heute niemanden mehr wundern, daß besonders bei veralteten Basedowfällen auch degenerierte Partien in der Schilddrüse vorhanden sind und daß andererseits kleine Adenome der Schilddrüse oft ohne alle Basedowische Erscheinungen einhergehen. Der morphologische Befund zeigt uns den Funktionszustand nicht immer an. Endlich ist noch zu erwähnen, daß in seltenen Fällen von Akromegalie völlig normale Hypophysen gefunden wurden. In manchen dieser Fälle ist die Diagnose der Akromegalie zweifelhaft (Syringomyelie, angeborene abnorme Größe der Akra usw.) [1]). In anderen Fällen fand man dystopische Hypophysenadenome, welche von versprengten Keimen ausgingen (Erdheim und Haberfeld).

Ich habe schon auf die mannigfachen Analogien, die zwischen den Schilddrüsenerkrankungen und den Erkrankungen der Hypophyse bestehen, mehrfach hingewiesen. Wie wir später sehen werden, wird auch die Annahme, daß die hypophysäre Dystrophia adiposo-genitalis auf einer Minderfunktion der Hypophyse beruht, durch die experimentelle Pathologie in analoger Weise gestützt, wie die Auffassung des Myxödems als Hypothyreose einer Nachprüfung durch das Experiment zugänglich ist. Hingegen liegen in dieser Beziehung die Verhältnisse für die Akromegalie heute noch sehr viel ungünstiger wie für den Morbus Basedowi. Die wichtigste Stütze der Theorie, daß die Akromegalie auf Überfunktion der Hypophyse beruhe, liegt, wie ich schon früher angedeutet habe, in den Resultaten der chirurgischen Behandlung der Akromegalie. Verkleinerung des Hypophysentumors durch Exstirpation eines Teiles desselben läßt in manchen Fällen die akromegalen Erscheinungen zurückgehen. Daß dies nicht in allen Fällen zutrifft, wie z. B. in dem mitgeteilten Falle U.

[1]) Auch hochwüchsige Eunuchoide wurden mit Akromegalie verwechselt. Z. B. finden wir von Gallais einen Fall als „Gigantisme acromégalique sans élargissement de la selle turcique“ mit „Inversion sexuelle und Feminisme mental“ beschrieben. In diesem Falle war mit 14½ Jahren ganz plötzlich rasches Wachstum eingetreten, das auch im 25. Jahr noch in geringem Maße andauerte. Hände und Füße waren sehr lang und schmal. An der beigegebenen Abbildung ist absolut nichts von Akromegalie zu sehen. Es besteht dabei typische eunuchoide Fettsucht.

(Beobachtung XXIV), scheint mir nicht von sehr großer Bedeutung, da wir bei der geringen Übersichtlichkeit des Operationsfeldes über die Größe und Wertigkeit des zurückgelassenen Hypophysenstückes nichts wissen. Es ist in Analogie mit den Erfahrungen bei Morbus Basedowi sehr wahrscheinlich, daß bei einer weiteren Verkleinerung des Hypophysentumors doch ein Erfolg zu erzielen gewesen wäre.

Hingegen sind die Versuche, experimentell eine Überfunktion der Hypophyse zu erzeugen, bisher nur von sehr geringem Erfolg begleitet gewesen. Schon der aus den klinischen Beobachtungen zu erschließende fördernde Einfluß der Hypophyse auf das Wachstum ist experimentell bisher nicht mit voller Sicherheit zu beweisen gewesen. Die Versuche mit Verfütterung von Hypophysensubstanz bei wachsenden Tieren scheinen mir bisher keine überzeugenden Resultate gebracht zu haben. Bemerkenswert sind in dieser Beziehung die Angaben von Exner, daß Implantation mehrerer Hypophysen das Wachstum junger Ratten beschleunige.

Die Untersuchungen mit Injektion von Hypophysenextrakten haben zwar zu der Erkenntnis geführt, daß denselben nicht unbeträchtliche physiologische Wirkungen innewohnen, doch ist die Heranziehung derselben für die Pathogenese der Akromegalie bisher noch nicht mit jener Sicherheit möglich, wie dies bei den analogen Versuchen beim Morbus Basedowi der Fall ist. Als sicherstehend ist zu betrachten, daß die physiologischen Wirkungen der Extrakte aus dem Vorderlappen ganz andere sind, als diejenigen der Extrakte aus Pars intermedia und Hinterlappen. Betrachten wir zuerst die Wirkungen der letzteren.

Das Extrakt aus Pars intermedia und Hinterlappen, das vollkommen eiweißfrei gemacht worden ist, hat in vieler Beziehung ähnliche Wirkungen wie das Adrenalin, ohne aber dessen Farbenreaktionen zu geben. Das Extrakt aus der ganzen Hypophyse wirkt durch Kontraktion der peripheren Gefäße blutdrucksteigernd und pulsverlangsamend (Oliver und Schäfer). Howell fand später, daß diese Wirkung ausschließlich dem infundibularen Extrakt der Hypophyse zukomme. Die anfängliche Senkung des Blutdrucks, die man bisweilen beobachtet, dürfte auf Beimengung einer anderen Substanz zurückzuführen sein, die vielleicht mit derjenigen, die sich im glandulären Extrakt in größerer Menge findet, identisch ist. Diese läßt sich durch Alkoholextraktion von jener trennen. Die blutdrucksteigernde Wirkung des „Pituitrinum infundibulare" unterscheidet sich von der des Adrenalins dadurch, daß sie bei Wiederholung der Injektion in kurzen Abständen oft völlig ausbleibt. Die vasokonstriktorische Wirkung läßt sich am Menschen sehr leicht zeigen. Nach subkutaner Injektion von 1—2 ccm fanden wir meist eine sehr deutlich ausgesprochene lokale Ischämie, die oft länger als eine Stunde andauerte. Subkutane Injektion so geringer Mengen erhöhten beim Menschen den Blutdruck oft lange Zeit hindurch. Das Pituitrinum infundibulare erzeugt ferner Mydriasis am enukleierten Froschbulbus. Es wirkt ferner stark diuretisch (Magnus und Schäfer), indem es die Nierengefäße erweitert (Haliburton); nach Pál erweitert sich nur der periphere Abschnitt der Nierenarterie, während der proximale sich kontrahiert. Überhaupt verhalten sich die einzelnen Gefäßbezirke sehr verschieden. Die diuretische Wirkung kann auch beim Menschen sehr beträchtlich sein, in dem früher angeführten Falle Ta., Beobachtung XXVII haben wir eine Steigerung der 24stündigen Harnmenge von 800 auf 1200 gesehen. Nach Kepinow sensibilisiert das Pituitrinum infundibulare die Angriffspunkte des Adrenalins. Die bisher angeführten Wirkungen des Pituitrinum infundibulare sind mit Ausnahme der Pulsverlangsamung alle der Reizung sympathischer Nerven gleichgerichtet. Das Pituitrinum infundibulare

wirkt jedoch auch auf gewisse autonom versorgte Erfolgsorgane im Sinne der Erregung durch die autonomen Nerven. Während nach Frankl-Hochwart und Fröhlich der autonome Herzvagus, die Speicheldrüsennerven, die Chorda tympani und die Nervi erigentes in ihrer Erregbarkeit nicht beeinflußt werden, wird die Erregbarkeit der Harnblasennerven und Uterusmuskulatur hochgradig gesteigert resp. der Uterusmuskel zu starker Kontraktion gebracht. Diese Wirkung läßt sich nach Untersuchungen von Fleming und mir durch Atropin ausschalten. Sie ist nur beim graviden Uterus konstant, während beim virginellen Uterus auch Hemmung der peristaltischen Wellen eintreten kann. Auch gewisse chemotaktische Wirkungen (Mononukleose, Hypereosinophilie) sind vielleicht auf Erregung autonomer Nerven zurückzuführen. Nach Ott und Scott und Schäfer und Mackenzie enthält das Hinterlappenextrakt auch galaktoge Substanzen.

Auch die Wirkungen auf den Stoffwechsel sind sehr beträchtlich. Schiff sah nach Verfütterung von Hypophysentabletten bei einem Falle von Akromegalie die Phosphorausscheidung um 16%, bei einem Falle von Paralysis agitans um 25% ansteigen. Die Steigerung betraf hauptsächlich die Ausscheidung durch den Kot. Nach unseren Untersuchungen (Bolaffio und Tedesco) ist diese Wirkung auf das Pituitrinum infundibulare zu beziehen, da wir nach Injektion desselben beträchtliche Steigerung der Phosphorausscheidung sahen. Daß ein größerer Teil des Phosphors durch den Kot abgeht, hat seinen Grund darin, daß auch die Kalkausscheidung durch den Kot stark gesteigert ist und der Kalk den Phosphor mit in den Darm reißt. Wir fanden ferner eine beträchtliche Steigerung der Stickstoffausscheidung sowohl im Hunger wie bei im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Tieren. v. Moraczewski fand in einem Fall von Akromegalie durch Fütterung von Hypophysentabletten Steigerung der Stickstoffausscheidung, nicht aber der Kalkausscheidung.

Cushing gibt neuerdings an, daß nach seinen Untersuchungen Extrakte aus dem Hinterlappen der Hypophyse resp. aus der Pars intermedia auch eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel besitzen. Intravenöse Injektion des Hinterlappenextraktes bei Kaninchen erzeuge immer Glykosurie. Ferner soll subkutane oder intravenöse Injektion von Hinterlappenextrakten die Toleranzgrenze für Kohlehydrate auch bei Tieren mit erhöhter Toleranzgrenze, denen die Hypophyse entfernt worden war, herabsetzen. Bernstein und ich können diese Angaben Cushings auf Grund von Untersuchungen, die mit dem sonst sehr wirksamen Pituitrin von Parke Davis & Co. angestellt wurden, nicht bestätigen. Erstens haben wir niemals bei Kaninchen oder Hunden auch nach Injektion sehr großer Mengen (bis 33 ccm) Glykosurie gesehen. Auch der Blutzuckergehalt steigt beim Kaninchen nach früheren Untersuchungen von Priestley und mir nicht an. Zweitens haben wir bei Versuchen an Menschen niemals die Toleranzgrenze für Kohlehydrate zu beeinflussen vermocht. Wir haben nach Injektion von Pituitrinum infundibulare (bis 3 ccm) niemals alimentäre Glykosurie (nach 100 g D.) auftreten sehen und bei Individuen, die an sich alimentäre Glykosurie boten, die Glykosurie unter dem Einfluß des Pituitrinum infundibulare nie verstärkt gesehen. Ebensowenig sahen wir bei Diabetikern eine Steigerung der Zuckerausscheidung; besonders wichtig scheinen mir Versuche bei Diabetikern, die eben zuckerfrei geworden waren. Hier hätte man ein Wiederauftreten der Glykosurie erwarten sollen, wenn die Toleranzgrenze für Zucker durch die Injektion herabgesetzt würde. Endlich drittens sahen wir in Respirationsversuchen beim Menschen nach Injektion von Pituitrinum zwar regelmäßig Ansteigen der Kohlensäureproduktion resp. des Sauerstoffbedarfs, niemals aber ein deutliches Ansteigen des RQ.

Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Fall Ti (Akromegalie).

Datum	CO_2	O_2	RQ
14. II.	257,5	342,0	0,753
16. II.	247,7	329,8	0,748
40 Minuten nach Injektion von 2 ccm Pit. inf.	297,0	393,9	0,754

Auch wenn die Untersuchung in kürzerem oder längerem Intervalle nach der Injektion gemacht wurde, konnte ein deutliches Ansteigen des respiratorischen Quotienten nicht beobachtet werden. Die Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels, die wir nach Injektion von Pituitrinum infundibulare fanden, ist wohl auf die gesteigterte Erregung glattmuskulärer Organe, wahrscheinlich auch auf gesteigerte Tätigkeit der Leber zurückzuführen. Wenigstens scheint mir die Hyperämie der Leber, die E. Neubauer in onkometrischen Versuchen nach Injektion von Pituitrinum infundibulare fand, darauf hinzudeuten.

Auch Miller und Dean Lewis geben an, daß intravenöse oder intraperitoneale Injektion des Extraktes aus Hinter- (und Vorder-) Lappen der Hypophyse bei Hunden zwar manchmal vorübergehend ganz schwache Glykosurie erzeugen könne; es sei aber fraglich, ob diese mit der inneren Sekretion der Hypophyse irgend etwas zu tun habe.

Das Extrakt aus dem glandulären Anteil der Hypophyse wurde früher als ganz wirkungslos bezeichnet. Ivković und ich fanden aber, daß ein uns von der Firma Parke Davis zur Verfügung gestelltes Extrakt eine ausgesprochene depressorische Wirkung besitzt; nach intravenöser Injektion von 2—3 ccm dieses Extraktes trat eine Blutdrucksenkung ein, die später spontan wieder zur Norm zurückkehrte und die sich durch vorhergehende Atropinisierung nicht aufheben ließ, sondern vielmehr noch länger anhielt. Bei Verwendung noch größerer Dosen sank in unseren Versuchen zweimal der Blutdruck bis auf Null, es trat Herz- und Atemstillstand ein; durch Injektion von Pituitrinum infundibulare konnte in dem einen Versuche das Herz wieder zum Schlagen gebracht werden; der Blutdruck kehrte allmählich zur Norm zurück, das Tier erholte sich vollkommen. Hamburger hat später, ohne unsere Versuche zu kennen, ebenfalls über eine depressorische Wirkung des Extraktes aus der glandulären Hypophyse berichtet. In zahlreichen Versuchen, die Bernstein und ich seither am Menschen anstellten, konnte nach subkutaner oder intravenöser Injektion von mehreren Kubikzentimetern dieses Extraktes eine deutliche Blutdrucksenkung nicht nachgewiesen werden. Es scheint also der Hund in dieser Beziehung viel empfindlicher zu sein. Hingegen beobachteten wir am Menschen eine höchst auffallende Wirkung. Kurz nach der Injektion einer geringen Menge des Extraktes — es genügen oft 2 ccm intramuskulär — sinkt die Kohlensäureproduktion und der Sauerstoffverbrauch ab. Gleichzeitig steigt aber der respiratorische Quotient oft beträchtlich an. Dieses Ansteigen des respiratorischen Quotienten dauert beim Menschen 30—45 Minuten, dann sinkt der Quotient allmählich wieder zur Norm ab, während gewöhnlich die Erniedrigung des gesamten respiratorischen Gaswechsels sehr viel länger andauert.

Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Fall Ti (Akromegalie).

Datum	CO_2	O_2	respirat. Quotient
23. II.	256,1	327,9	0,780
½ Stunde nach intravaskulärer Pit. gl.	230,77	246,96	0,935

In Versuchen an einem Hund fanden wir auch bei viel größeren Dosen (bis 30 ccm) die Erniedrigung des respiratorischen Gaswechsels viel weniger deutlich ausgesprochen, auch war das Ansteigen des respiratorischen Quotienten nicht so stark ausgeprägt wie beim Menschen.

Das verwendete Extrakt ist eiweißfrei, gibt aber oft noch Biuretreaktion. Die noch vorhandenen geringen Mengen von Albumosen können die von uns beobachteten depressorischen Wirkungen nicht verursachen, da die Wirkung nach Entfernung der Albumosen noch ebenso prompt eintrat. Auch eine ev. Wirkung des von der Firma dem Extrakt beigegebenen Chloretons konnte ausgeschlossen werden. Endlich ließ sich auch zeigen, daß das wirksame Prinzip nicht Cholin sei, da die depressorische Wirkung auf den Blutdruck nach vorheriger Atropinisierung weiter bestand.

Die Deutung dieser Versuchsergebnisse stößt auf große Schwierigkeiten. Der Umstand, daß wir beim Menschen die depressorische Wirkung auf den Blutdruck vermißten, will wohl nicht viel bedeuten. Es ist möglich, daß auch hier eine Dilatation der Gefäße auftritt, daß aber die Wirkung derselben auf den Blutdruck durch Gegenregulationen ausgeglichen wird. Die depressorische Wirkung auf den Gaswechsel läßt vermuten, daß durch das Extrakt vorübergehend der Tonus von Organen mit glatter Muskulatur oder die Tätigkeit der großen Drüsen des Körpers herabgesetzt wird [1]). Noch schwerer zu erklären ist die Wirkung auf den respiratorischen Quotienten. Wir haben ursprünglich gedacht, daß das Extrakt eine Mobilisierung und Mehrverbrennung von Kohlehydraten hervorrufe und daß dadurch auch die Gesamtverbrennungen herabgesetzt würden. Allein es zeigte sich in Versuchen an zwei schweren Diabetikern, daß hier die Erniedrigung des respiratorischen Stoffwechsels ebenfalls sehr deutlich eintrat, daß aber hier der respiratorische Quotient völlig unbeeinflußt blieb. Diese Versuche sprechen auch gegen den naheliegenden Einwand, daß das Ansteigen des respiratorischen Quotienten seinen Grund in Änderungen der Atemmechanik habe. Ferner zeigte sich in zahlreichen, immer wieder aufs neue modifizierten Versuchen, daß dieses Extrakt nicht glykosurisch wirkt, und eine bestehende alimentäre Glykosurie nicht wesentlich beeinflußt. Ausgenommen sind vielleicht nur einige Versuche an Diabetikern, bei denen nach Einstellung auf eine sehr niedrige Zuckerausscheidung einige Male eine leichte Steigerung der Glykosurie nach der Injektion beobachtet werden konnte. Endlich aber zeigte sich, daß nach Injektion dieses Extraktes weder in Versuchen am Menschen noch in solchen am Hund eine Steigerung des Blutzuckergehaltes zu beobachten war, sondern im Gegenteil der Blutzuckergehalt absank. Borchardt sah nach Injektion von Hypophysenextrakt bei Kaninchen Glykosurie auftreten. Beim Hunde versagte ihm dieses Experiment meist. Nach unseren Erfahrungen möchte ich die Beweiskraft der Kaninchenversuche nicht sehr hoch einschätzen. Nach allem, was ich über die Wirkung des Extraktes aus der glandulären Hypophyse bisher gesagt habe, ist wohl anzunehmen, daß dasselbe irgendwie in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift, aber nicht durch Mobilisierung der Kohlehydrate in der Leber, es bleibt dann fast nur noch die Annahme übrig, daß es in der Peripherie die Zuckerverbrennung steigert. Damit würde auch das Herabgehen des Blutzuckers gut übereinstimmen. Ich bin mir aber völlig bewußt, daß dies vorderhand eine Hypothese ist.

Wenn wir nun nochmals auf die einzelnen physiologischen Wirkungen, welche bisher von dem glandulären resp. dem infundibulären Extrakt der Hypophyse nachgewiesen werden konnten, zurückblicken, so müssen wir gestehen,

[1]) E. Neubauer war so freundlich, einen onkometrischen Versuch an der Leber beim Kaninchen zu machen; er fand nach Injektion von Pit. glandulare deutliche Verringerung des Lebervolumens.

daß für die Pathogenese der Akromegalie bisher wenig dabei herauskommt. Die Funktion des Herz-Gefäßapparates wird bei der Akromegalie gewöhnlich nicht in auffallender Weise verändert, wofern nicht Erscheinungen von Hyper- resp. von Hypothyreose gleichzeitig vorhanden sind. Am nächsten liegt noch die Vorstellung, daß die bisweilen zu beobachtende Polyurie auf eine vorübergehende Irritation des Hinterlappens durch das wachsende Vorderlappenadenom zurückzuführen sei. Es liegt im Rahmen dieser Vorstellung, daß solche Polyurien ebenso häufig bei andersartigen Tumoren der Hypophyse, die nicht mit Überfunktionserscheinungen sondern im Gegenteil mit Insuffizienzerscheinungen der Hypophyse einhergehen, auftreten (siehe später). Die Genitalstörungen bei der Akromegalie werden durch die geschilderte Wirkung des infundibulären Extraktes auf die Genitalorgane bisher kaum dem Verständnis näher gebracht. Bei der Akromegalie finden wir, wie schon mehrfach ausgeführt, eher gesteigerte Tätigkeit der interstitiellen Drüse und ev. nach passagerer Funktionssteigerung Darniederliegen der Funktion der Generationsdrüse. Bei der hypophysären Dystrophie steht eine schwere Dystrophie der Genitalorgane, die auch die interstitielle Drüse miteinbegreift, obenan. Es ist daher viel wahrscheinlicher, daß diese Veränderungen der Genitalfunktion eher mit Funktionsänderungen der glandulären Hypophyse in Beziehung stehen. Über eine Wirkung der glandulären Extrakte auf die Keimdrüsen ist aber bisher noch gar nichts bekannt. Der respiratorische Gaswechsel pflegt bei der Akromegalie, sofern nicht Komplikation mit Hyperthyreose vorliegt, nicht wesentlich verändert zu sein. Bei der Dystrophia adiposo-genitalis ist er, wie wir später sehen werden, vielleicht bisweilen herab gesetzt. Die depressorische Wirkung des glandulären Extraktes und die fördernde Wirkung des infundibulären Extraktes lassen sich daher vorderhand zur Erklärung des Krankheitsbildes der Akromegalie kaum heranziehen. Auch die Erklärung der bei der Akromegalie so häufig zu beobachtenden Störung im Kohlehydratstoffwechsel scheint mir bisher auf unüberwindliche Schwierigkeiten zu stoßen.

Rath und später Loeb nahmen an, daß bei der Akromegalie der Hypophysentumor auf ein in der Nähe gelegenes Zuckerzentrum drücke; der Diabetes bei Akromegalie sei also in Analogie zu der bisweilen bei Apoplexie auftretenden Glykosurie zu setzen. Dieser Ansicht hat sich neuerdings Aschner angeschlossen. Aschner gelang es nachzuweisen, daß sich in der Regio hypothalamica ein sympathisches Zentrum befinde, dessen Reizung Glykosurie verursache, die nach Durchschneidung der Nervi splanchnici nicht mehr auftrete und daher ähnlich wie die Claude-Bernardsche Piqûre über das chromaffine Gewebe gehe. Trotz der bedeutenden Experimente Aschners kann ich den Schlüssen Aschners nicht beistimmen; es ist nicht einzusehen, warum gerade die bei der Akromegalie sich entwickelnden Hypophysentumoren auf dieses Zentrum drücken sollen, während die Hypophysentumoren ohne Akromegalie, die oft großenteils im Hypophysengang oder ev. sogar extrasellär liegen und zu starken Hirndrucksymptomen Anlaß geben, keinen Diabetes erzeugen; im Gegenteil, wie wir später sehen werden, ist die Toleranzgrenze für Kohlehydrate bei diesen Fällen so gut wie immer beträchtlich erhöht.

Pineles vermutete eine korrelative Erkrankung des Pankreas. Tatsächlich wurden von Hansemann und Dallemagne Atrophie des Pankreas beim akromegalen Diabetes gefunden. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß in den mit schwerem Diabetes kombinierten Fällen von Akromegalie die pankreatische Genese im Vordergrund steht. Wir sehen ja bei der Akromegalie gleichzeitig mit oder besser vielleicht im Verlauf der Periode gesteigerter Wachtumstendenz degenerative Erscheinungen in fast allen Organen auftreten und ebenso wie die

empfindliche Generationsdrüse kann wohl auch der Inselapparat rasch davon betroffen werden.

Schlesinger nimmt sowohl das Vorkommen eines echten Pankreasdiabetes als auch das Auftreten eines Hirntumorendiabetes bei der Akromegalie an. Lorand vermutet, daß die akromegale Glykosurie infolge der Beziehung der Hypophyse zur Schilddrüse eine thyreogene sei. Diese Ansicht kann wohl für einen Teil der Fälle zutreffen, nämlich für die, bei denen deutliche Erscheinungen der Hyperthyreose bestehen. Wie sollen wir aber die Neigung zur alimentären oder selbst zur spontanen Glykosurie bei jenen Fällen erklären, bei denen, wie z. B. im Falle Ti., Beobachtung XXV, die Hyperthyreose vollkommen fehlt, ganz abgesehen von den Fällen mit schwerem ev. zum Koma führendem Diabetes. Naunyn und später Borchardt fassen den Diabetes bei der Akromegalie direkt als hypophysär, d. h. durch die Produktion eines Glykosurieerzeugenden Agens auf. Eine gewisse Stütze scheint mir diese Anschauung durch die vorhin wiedergegebenen Untersuchungen von Bernstein und mir erhalten zu haben. Ich habe vorhin ausgeführt, daß das glanduläre Extrakt irgendwie in den Kohlehydratstoffwechsel regulierend einzugreifen scheint, ohne daß ich aber in der Lage bin, vorderhand irgend etwas Genaueres darüber zu sagen. Wir sind also vorderhand noch ganz auf Vermutungen angewiesen und ich muß gestehen, daß mir eine frühzeitige Degeneration des Inselapparates immer noch für die Mehrzahl der Fälle am wahrscheinlichsten ist.

Die pathologische Physiologie hat uns demnach für das Verständnis der Pathogenese der Akromegalie noch wenig gebracht. Gerade das wichtigste Symptom, die gesteigerte Wachstumstendenz gewisser Teile des Organismus besonders des Knochensystems, hat sich bisher einer experimentellen Erzeugung als unzugänglich erwiesen. Trotzdem ist die Annahme einer Überfunktion der Hypophyse bei der Akromegalie heute wohl die einzig befriedigende. Dafür spricht:

1. Die Gegensätzlichkeit im Symptomenbild der Akromegalie und der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis.
2. Die Tatsache, daß letztere durch Exstirpation der Hypophyse erzeugt werden kann.
3. Der Erfolg des chirurgischen Eingriffes.
4. Die Analogie mit den Erkrankungen der Schilddrüse.

Frühakromegalie. Die bisherigen Ausführungen über die Pathogenese der Akromegalie erstreckten sich auf das klinische Bild, wie es uns bei Erwachsenen entgegentritt. Die Akromegalie entwickelt sich ja fast ausschließlich erst nach dem 20. Lebensjahr. Wir müssen uns nun die für die Pathogenese der Akromegalie wichtige Frage vorlegen, ob es eine Akromegalie des Kindes- resp. des Adoleszentenalters gibt und ob das Bild der Frühakromegalie von dem der Akromegalie der Erwachsenen abweicht. Brissaud und Launois u. Roy vertreten die Ansicht, daß Überfunktion der Hypophyse in der Jugend vor dem Schluß der Epiphysenfugen zum Riesenwuchs, nach der definitiven Beendigung des Wachstums zur Akromegalie führt. Nach der Ansicht dieser Autoren wären also alle pathologischen Riesen Frühakromegale. Dieser Ansicht ist schon von Pierre Marie lebhaft widersprochen worden. Ich werde später im Kapitel des Riesenwuchses nochmals auf dieselbe eingehen und möchte hier nur bemerken, daß ich dieser Ansicht ebenfalls nicht beitreten kann, wie sich dies ohne weiters aus den folgenden Ausführungen ergibt. Ich glaube vielmehr, daß es eine echte Frühakromegalie ohne Riesenwuchs gibt; nur scheint es, daß diese verhältnismäßig sehr selten und in ihren Erscheinungsformen viel mannigfaltiger ist als die typische Akromegalie der Erwachsenen.

Es scheint mir notwendig, etwas ausführlicher auf die in der Literatur

vorliegenden einschlägigen Mitteilungen einzugehen. Am leichtesten verständlich ist eine Gruppe von Fällen, bei denen das klinische Bild dem der typischen Akromegalie der Erwachsenen sehr ähnlich ist. Hierher gehört der von Arnold schon im Jahr 1891 beschriebene Fall. Nach der bestimmten Angabe des Autors begannen sich bei diesem Patienten schon im 18. Lebensjahr die akromegalen Erscheinungen deutlich zu entwickeln. Bei einem Bruder desselben, der ebenfalls an Akromegalie litt, soll der Beginn der Erkrankung in ein noch früheres Lebensalter gefallen sein. Es ist gar kein Zweifel, daß es sich in diesem Falle um Akromegalie handelte; dies zeigt die typische Verdickung der Knochen, die nach der Peripherie an Intensität zunimmt. Auch die genaue mikroskopische Untersuchung der Knochen zeigt die für Akromegalie typische Architektur. In den Muskeln, in peripheren Nerven, den Gefäßen und den Weichteilen fand sich überall Hyperplasie des Bindegewebes. Bemerkenswert ist an diesem Falle, daß die Sella turcica nicht wesentlich erweitert war; ferner scheint mir die stark entwickelte Behaarung besonders an den Extremitäten wichtig zu sein. Obwohl also in diesem Fall der Beginn der Erkrankung in eine Zeit fällt, in der der Epiphysenschluß normalerweise noch nicht erfolgt ist, so kommt es hier nicht zu gesteigertem Längenwachstum. In dieser Hinsicht scheint mir bedeutungsvoll, daß eunuchoide Erscheinungen in diesem Falle nicht bestanden; im Gegenteil läßt die stärkere Behaarung eher auf eine stärkere Betonung der Funktion der interstitiellen Drüse schließen.

Daß bei der Frühakromegalie der Epiphysenschluß sogar verfrüht erfolgen kann, zeigt ein Fall von Claude. Es handelte sich um ein 19jähriges Mädchen, bei dem sich die akromegalen Erscheinungen seit dem 15. Lebensjahr allmählich entwickelten. Die Epiphysenfugen waren vollständig geschlossen; es bestand keine Tendenz zu abnormem Längenwachstum.

Sehr wichtig ist ein in jüngster Zeit von Schultze und Fischer mitgeteilter Fall. Hier begann die Erkrankung mit dem 11. Lebensjahr. Seit dieser Zeit bestanden Kopfschmerzen, Erbrechen, vorübergehend Speichelfluß. Die Patientin hatte nie menstruiert. Sie wurde im Verlauf von drei Tagen blind und fast taub (wahrscheinlich infolge Einengung des inneren Ohres durch die Knochenverdickung).

Das Mädchen war 167 cm lang, 81,5 kg schwer. An verschiedenen Stellen ausgesprochene Pigmentierungen, die Haut des ganzen Körpers ziemlich dunkel, vom Nabel nach abwärts starke Behaarung in der Mittellinie, ferner Behaarung der Oberlippe. An verschiedenen Stellen dunkle Nävi. Neigung zu Schweißen. Kopf sehr groß, Horizontalumfang 59 cm. Oberlippe stark gewulstet, Nase dick, Zunge mäßig verdickt, alimentäre Glykosurie negativ. Beiderseits Stauungspapille und Atrophie. Tod offenbar durch Hirndruck. Ausgesprochene Fettsucht. Thymus hyperplastisch. Allgemeine Splanchnomegalie. Auch Leber, Nieren und besonders Nebennieren stark vergrößert (letztere auf das fünffache). Uterus klein, infantil, in den Ovarien Cysten, keine Follikelbildung. Der Hypophysentumor war von enormer Größe (6,5 zu 4,5). Mikroskopisch typisches zellenreiches Adenom.

Schultze und Fischer fassen diesen Fall als Mischform einer gewöhnlichen typischen Akromegalie mit Dystrophia adiposo-genitalis auf.

Einen anderen Typus stellt der von Pel beschriebene Fall dar, den ich genauer anführen möchte. Es handelte sich um einen 16jährigen Jüngling; bei demselben soll schon bei der Geburt die Größe der Hände und Füße aufgefallen sein, die Vergrößerung derselben nahm allmählich immer mehr zu; besonders in den letzten Jahren nach einer fieberhaften Erkrankung entwickelten sie sich zu enormen Dimensionen. Dabei war die Zunahme der Dimensionen der einzelnen Extremitätenknochen distalwärts eine ganz außerordentliche. So waren die

Vorderarme ca. 29 cm lang, der Umfang des Ellbogens ca. 27, die Mittelfinger ca. 11 cm lang, die Daumen 7—7½ cm, der Umfang des Knies betrug 40 resp. 41 cm, die Länge der Füße betrug ca. 31 cm, das linke Bein wog 4,85, das rechte 5,1 kg. Dabei war die Gesamtlänge des Körpers nicht bedeutend (172 cm). Das Körpergewicht betrug 50 kg. Der Kopf war klein, nur die Nase und Hinterhauptsschuppe war etwas größer, die Zähne, besonders die oberen Schneidezähne waren auffallend groß. Die Dimensionen waren eunuchoid (Unterlänge 112!), die Genitalorgane waren vollkommen infantil (Penis 5 cm), die sekundären Geschlechtscharaktere waren nicht entwickelt. Die röntgenologische Untersuchung zeigte, daß die Sella turcica nicht erweitert war und daß an den Extremitäten nur die knöchernen Teile so bedeutend vergrößert waren. Es bestanden seit Jugend Schmerzen von lanzinierendem Charakter, in der letzten Zeit sehr starke Schweiße, große Muskelschwäche, Druckempfindlichkeit des Periosts an den langen Röhrenknochen. Bemerkenswert ist ferner, daß die Venen an den vergrößerten Teilen stark erweitert waren. Ein nahezu analoger Fall wurde vor kurzem auf der Klinik Hochenegg beobachtet und von Demmer in der Gesellschaft der Ärzte in Wien vorgestellt. Pel bezeichnet seinen Fall als Akromegalie partielle avec infantilisme.

Einen anderen Typus beschreibt Babonneix. Es handelt sich um einen 17jährigen Epileptiker, 174 cm hoch; seit zwei Jahren allmählicher Beginn des abnormen Wachstums der Extremitäten. Die Hände wurden auffallend lang, die Füße „lächerlich" voluminös, dabei Charakteränderung, Polyphagie und Polydipsie, schlechte Haltung, Genitale auffallend stark entwickelt, besonders Penis und Hoden, Crines pubis genügend entwickelt, Achselhaare fehlen, Kopfschmerzen, die Stirnhöhlen auffallend groß, Augenhintergrund normal, Sella turcica nicht vergrößert. Babonneix spricht von einem akromegaliformen Syndrom; ein ganz ähnlicher Fall wurde von Mossé in der Société de neurologie in Paris (Mai 1911) vorgestellt.

Einen anderen Typus schildern Renon und Delille: 16½jähriges Mädchen, bis zum 16. Lebensjahr normal, von da an Augenstörungen, Kreuz- und Kopfschmerzen mit Erbrechen, gesteigertes Wachstum. Jetzt 168 cm lang (Unterlänge 103, Spannweite 180 cm), Schweißausbrüche, Fettsucht hauptsächlich an Lenden und Abdomen, Brüste wenig entwickelt (Fett ist schmerzhaft). Geringe Behaarung in der Schamgegend und den Achselhöhlen. Bisher nicht menstruiert, Sella turcica stark vergrößert, Sehnervenatrophie. Die Autoren fassen diesen Fall als polyglanduläre Störung auf.

Endlich liegen auch Angaben über Akromegalie des frühen Kindesalters vor; Salle berichtet folgenden Fall. Bei einem Neugeborenen fand sich die Nase auffallend groß, das Kinn prominent, die Ohrmuscheln groß, lappig, die Zunge groß. Das Verhältnis der Extremitäten und des Kopfes zur Gesamtlänge war wie bei einem 2jährigen Kind, Füße und Hände waren auffallend groß, besonders die Finger und Zehen. Die Ossifikation entsprach der eines 3—4jähr. Kindes. Der Tod erfolgte nach 2½ Monaten, die Sella turcica war sehr groß; die Hypophyse war durch eine in die Sella vorspringende Exostose birnförmig deformiert; sie war fast so groß wie bei einem Erwachsenen; die Vergrößerung betraf hauptsächlich den drüsigen Teil. Mikroskopisch fand sich ein sehr bedeutender Reichtum an eosinophilen Zellen, wie man es bei Erwachsenen aber nicht bei Kindern findet[1]).

Hutinel beschreibt endlich einen Fall mit Vergrößerung der Akren (13½jähriger Knabe).

[1]) Auch Benda (Med. Klin. 1912, 284) hielt die histologischen Veränderungen für typisch, hält es aber nicht für ausgeschlossen, daß die Veränderungen an Kiefer, Zunge und Händen einfach vererbt seien.

Die angeführten Fälle genügen, um die große Mannigfaltigkeit der Formen der Frühakromegalie zu zeigen. Bei den einen finden sich große Hypophysentumoren, bei den anderen ist die Sella turcica gar nicht abnorm groß, und doch möchte ich glauben, daß in diesen Fällen (Arnold, Pel, Demmer etc.) die Diagnose Akromegalie sicher ist resp. kaum zweifelhaft erscheint. Sehr verschieden ist ferner das Verhalten der Knochendeformation. Eine Erscheinung, die bei der Frühakromegalie anscheinend in besonders prägnanter Weise vorkommen kann, ist die ganz unverhältnismäßige Größenzunahme der Extremitätenknochen in distaler Richtung. Ganz verschiedenartig ist ferner die Dimensionierung, indem in manchen Fällen die eunuchoide Dimensionierung stark in den Vordergrund tritt; ganz verschieden endlich ist das Verhalten der Genitalien; in einzelnen Fällen Hyperplasie, in anderen Hypoplasie und mangelhafte Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere ev. verbunden mit eunuchoider Fettsucht, endlich im Falle von Schultze und Fischer Hypoplasie der Keimdrüsen und Fettsucht, aber starke Behaarung (Hyperplasie der Nebennieren!).

Die Ursache dieser größeren Mannigfaltigkeit der Typen kann man vielleicht darin sehen, daß der kindliche Organismus resp. dessen Blutdrüsenapparat auf eine Überfunktion der Hypophyse in viel verschiedenartigerer Weise reagiert wie der des Erwachsenen. Speziell die in Entwicklung begriffenen Keimdrüsen können sich anders verhalten, indem hier auch die interstitielle Drüse geschädigt werden kann und dadurch eunuchoide Züge dem Gesamtbilde sich beimischen. Von dem Verhalten der Keimdrüsen dürfte daher zum großen Teil auch abhängig sein, ob der Epiphysenschluß vorzeitig oder normal oder verspätet erfolgt. Auch dürfte die Dimensionierung des Körpers dadurch beeinflußt werden. Auf einen Punkt möchte ich aber mit Nachdruck hinweisen. Man mag die Diagnose in manchen Fällen anzweifeln, tatsächlich wird sie in manchen Fällen von den betreffenden Autoren mit Reserve gestellt. Bei andern Fällen ist aber an der Diagnose nicht zu zweifeln; wir müssen daher mit der Tatsache rechnen, daß akromegale Veränderungen der Extremitäten auch in der Jugend auftreten können und daß daher die Überfunktion der Hypophyse in der Jugend nicht zum Riesenwuchs führen muß.

Differentialdiagnose. Der Schwerpunkt der Diagnose der Akromegalie liegt in dem unproportionierten Größerwerden der gipfelnden Teile, nicht in der Vergrößerung selbst, da diese auch angeboren sein kann. So findet sich z. B. ein Cranium progeneum bei vielen anderen Zuständen, die mit Akromegalie nichts zu tun haben (Sternberg). Verwechslung mit der Osteitis deformans Paget ist bei genauerer Untersuchung kaum möglich. Bei der Osteitis nimmt der Gehirnschädel hauptsächlich an Umfang zu, die langen Röhrenknochen zeigen sehr bald Verkrümmungen, die Veränderungen am Skelett sind sehr asymmetrisch. Bei der Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique bleibt der Schädel unverändert, nur die Nase kann größer werden. Es besteht hier dorsolumbale, bei der Akromegalie cervikodorsale Kyphose; die Endphalangen zeigen die bekannte Trommelschlägelform, die Nägel Krümmung und Längsriefung; während die Knöchelgegend hauptsächlich aufgetrieben ist, zeigt, wie Souza Leithe hervorhebt, die Metarkarpal- resp. Metatarsalgegend nur geringe Volumszunahme. Immerhin können unter Umständen keulenförmige Auftreibungen der Hände und Füße bei der Osteoarthropathie auftreten, die schon zu Verwechslung mit Akromegalie Veranlassung gegeben haben (vgl. den Fall von Schultze und Fischer). Kombination mit Basedowschen resp. myxödematösen Symptomen kann die Akromegalie im Anfang übersehen lassen. Besonders aber können früh auftretende Genitalstörungen oder rheumatoide Schmerzen zuerst auf einen falschen Weg führen. Die Syringomyelie kann ebenfalls zu Volumszunahme der Extremitäten führen, doch finden sich daneben meist

gleichzeitig Deformationen und die bekannte Dissoziation der Empfindungsqualitäten. Bei der gewöhnlichen Makrosomie sind immer nur einzelne Gliedmassen, nie aber beide oberen und beide unteren Extremitäten gleichzeitig betroffen. Betrifft die Vergrößerung nur einzelne Akra, so ist die Diagnose Akromegalie daher sehr unwahrscheinlich. Fälle, bei denen Hände und Füße enorm vergrößert waren, ohne daß der Gesichtsschädel wesentliche Veränderungen aufwies, habe ich bei der Frühakromegalie angeführt (Pel, Demmer). Man darf nicht außer acht lassen, daß die Vergrößerung der Gesichtsakren sich erst viel später einstellen kann. Erb sah einen solchen Fall, bei dem die Extremitätenvergrößerung schon ca. 20 Jahre bestand, als Zunge und Nase größer zu werden begannen.

Endlich sei noch auf die Bedeutung des zuerst von Oppenheim geführten Nachweises der Sellavergrößerung mittelst Röntgendurchleuchtung hingewiesen. Bei der Akromegalie findet sich am häufigsten Vertiefung des Sellabodens ohne wesentliche Erweiterung des Sellaeinganges, während bei den Tumoren der Hypophyse ohne Akromegalie Erweiterung des Sellaeinganges und Destruktion der Processus clinoidei häufiger ist; doch gibt es hiervon Ausnahmen.

Differentialdiagnostisch wichtig ist ferner, daß die Genitalstörungen ev. initial eintreten können. Salbey berichtet von einem Fall, bei dem wegen Amenorrhoe und Schmerzen im Kreuz und Abdomen die Ovariektomie vorgenommen wurde. Einige Monate später entwickelte sich das Bild der Akromegalie.

Die **Therapie** war bis vor kurzem völlig machtlos. Erst die von Horsley, von Schloffer und von v. Eiselsberg inaugurierte, von Hochenegg zuerst mit Glück ausgeführte Resektion des Hypophysentumors brachte eklatante Erfolge. Betreffs der Operationsmethode verweise ich auf die hypophysäre Dystrophie. In den beiden ersten Fällen Hocheneggs (mitgeteilt von Stumme und Exner) verschwanden nicht nur die Hirndrucksymptome, sondern es trat auch ein Rückgang der akromegalen Erscheinungen ein. Die Zähne des Oberkiefers rückten zusammen, die Akra wurden kleiner, die Haut weicher und runzelig, die Menses kehrten wieder und die abnorme Behaarung bildete sich zurück; der Rückgang der akromegalen Skelettveränderungen ließ sich auch röntgenologisch nachweisen (Hochenegg). In zwei Fällen Exners trat nach der Operation eine Vergrößerung der Thyreoidea ein. Seither sind eine Anzahl weiterer Fälle zum Teil mit gutem Erfolg operiert worden (v. Eiselsberg, Kocher, Moskovitz, Lecène, Cushing, O. Hirsch u. a.). Besonders eklatant war der Erfolg in einem der Fälle von O. Hirsch, bei dem die rheumatoiden Schmerzen verschwanden, der Volumen der Akra zurückging und die Menses wieder auftraten und von da ab regelmäßig blieben. Hochenegg weist an der Hand eines dritten unglücklich verlaufenen Falles darauf hin, daß in Fällen von größtenteils extrasellärem Sitz des Tumors die Chancen der Operation voraussichtlich immer geringe bleiben werden. Bedeutende Destruktion der Processus clinoidei und geringe Vertiefung des Sellabodens werden daher bei der Indikationsstellung ebenso wie Myodegeneratio cordis und Status lymphaticus berücksichtigt werden müssen.

Ich verweise auch nochmals auf die beiden früher ausführlich beschriebenen von O. Hirsch operierten Fälle. Bei dem einen trat eine wesentliche subjektive und objektive Besserung ein. Bei dem andern Fall, den ich nach einem halben Jahr wiedersah, war jeder Erfolg ausgeblieben.

Sollte in Fällen von Akromegalie mit hochgradigen Hirndruckbeschwerden eine radikale Operation nicht möglich sein, so ist ev. an eine Palliativtrepanation oder an den Antonschen Balkenstich zu denken.

Die Röntgentherapie der Akromegalie ist zuerst von Gramégna angegeben und von Béclère geübt worden. Angeblich soll Rückgang der Hirndrucksymptome und Besserung der Sehstörung erzielt werden können (siehe auch Behandlung der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis). Von der Schilddrüsentherapie kann man nur bei komplizierendem Myxödem einen Erfolg erwarten. Betreffs der Behandlung stärker hervortretender Basedowscher Symptome verweise ich auf das Kapitel über den Morbus Basedowi. Die Therapie kann sonst bei der Akromegalie höchstens bestehende Schmerzen durch Antineuralgica lindern, eine eventuelle Herzinsuffizienz bekämpfen und den Kräfteverfall durch allgemein roborierende Maßnahmen hinausschieben.

b) Die hypophysäre Dystrophie.

Hypopituitarismus, Typus Fröhlich, Dystrophia oder Degeneratio adiposo-genitalis.

Historisches. Das Vorkommen von cerebraler Adipositas resp. des Dysgenitalismus bei Hypophysentumoren wurde schon von Babinski, Anderson, Schuster, Uhthoff u. a. erwähnt.

Im Jahre 1901 prägte dann A. Fröhlich bei der Vorstellung eines aus der Ambulanz v. Frankl-Hochwarts stammenden Falles zuerst den diagnostischen Satz, daß rasch sich entwickelnde Fettsucht, Infantilismus der Genitalien und myxödemartige Hautveränderungen an einen Hypophysentumor denken lassen.

In dem von Fröhlich mitgeteilten Falle handelte es sich um einen 14 jähr. Knaben, bei dem sich seit zwei Jahren Kopfschmerzen, Erbrechen und rapide Körpergewichtszunahme eingestellt hatten; es bestand eine charakteristische später zu beschreibende Verteilung des Fetts, das Genitale blieb ganz infantil, die Behaarung am Genitale, in der Achselgegend und am Stamm fehlte, die Haut zeigte leichte Zeichen des Myxödems. Seither sind zahlreiche solche Fälle beschrieben worden. So durch den Assistenten v. Frankl-Hochwarts A. Berger, durch Erdheim, Zak, A. Fuchs, Bartels, Madelung, Launois und Cleret, Babonneix und Peisseau, Creutzfeldt, Neurath, Bychowski, Marinesco und Goldstein, Jutaka Kon u. a. und endlich mehrere Fälle durch v. Frankl-Hochwart. Eine Reihe von Fällen wird im folgenden von mir mitgeteilt werden.

Begriffsbestimmung. Unter hypophysärer Dystrophie versteht man ein Krankheitsbild, das charakterisiert ist durch Fettanhäufung an bestimmten Stellen oder ev. durch ausgesprochene Fettsucht von bestimmter Lokalisation, wie man sie bei den Eunuchen und Eunuchoiden findet. Ferner durch Entwicklungshemmung resp. durch nachträgliche Atrophie der interstitiellen Drüse und der Generationsdrüse und dementsprechende Entwicklungshemmung resp. mehr oder weniger deutliche Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere und des Genitales. Ferner bei Auftreten im jugendlichen Alter durch Wachstumshemmung und Hemmung der Ossifikation. Endlich durch eine Trägheit des gesamten Stoffwechsels, dazu gesellt sich oft als ein Reizsymptom Polyurie, endlich Drucksymptome von seiten der Nervi optici. Als Ursache dieser Dystrophie dürfte eine Verminderung oder ein Ausfall der Funktion der glandulären Hypophyse anzusehen sein, hervorgerufen durch Prozesse in der Hypophyse selbst oder in der Hypophysengegend.

Symptomatologie. Eines der wichtigsten Symptome ist die Verfettung mit einem ganz bestimmten Typus der Fettverteilung, wie er sich auch bei primärer Entwicklungshemmung der Genitalien findet. Die Übereinstimmung in der Fettverteilung bei beiden Typen (der primär genitellen und der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis) hat v. Noorden zuerst betont. Die Fettanhäufung ist hauptsächlich an den Hüften, den Nates, am Mons veneris und den Mammae lokalisiert.

Bei höheren Graden der Verfettung ist auch die Bauchwand besonders in ihren unteren Partien ergriffen, es kann hier zur Bildung so dicker Fettschwarten kommen, daß man sich in einigen Fällen genötigt sah, durch operative Entfernung des Fettwulstes dem Patienten Erleichterung zu verschaffen. Die Fossae supra- und infraclavicularis können durch Fettwülste ganz verstreichen. Ferner findet sich häufig eine kragenförmige Fettansammlung am Hals und, wie Launois et Cleret sich ausdrücken, eine Fettmanchette oberhalb der Malleolen. Die Fettsucht kann exzessive Grade erreichen, aber auch da, wo sie nur verhältnismäßig gering entwickelt ist, lenkt sie durch ihre charakteristische Verteilung sofort die Aufmerksamkeit auf sich. Es ist ferner sehr häufig in der Literatur hervorgehoben, daß trotz sehr geringer Nahrungsaufnahme, ja trotz Entwicklung einer gewissen Kachexie ante exitum die Rückbildung der Fettsucht nur sehr gering war. Ich werde später einen Fall mitteilen (Fall Sch., Beobachtung XXXVII), bei dem es in sehr kurzer Zeit zur Ausbildung einer starken Adipositas kam, dann stellten sich durch Monate hindurch Anfälle von cerebralem Erbrechen ein, wodurch die Nahrungsaufnahme durch Tage hindurch behindert wurde. Der Knabe nahm jetzt zwar an Körpergewicht stark ab, doch blieb durch den restierenden Fettwulst am Mons veneris und durch die zarte Beschaffenheit der Haut der Typus auch jetzt noch unverkennbar.

Es gibt auch Fälle von hypophysärer Dystrophie ohne Fettsucht. Rennie teilt einen solchen Fall mit und bemerkt dabei keinen ähnlichen in der Literatur gefunden zu haben. Wahrscheinlich dürfte auch in solchen Fällen die abnorme Fettverteilung angedeutet sein. Einen solchen Fall hat ferner Kümmel mitgeteilt. Ich werde später über einen solchen Fall berichten (Beobachtung Gr., XXXXV). Ferner werde ich einen Fall von Dystrophia adiposo-genitalis wahrscheinlich hypophysären Ursprungs (Beobachtung Fr. XXXXIV) mitteilen, der bei seinem Eintritt in die Klinik infolge einer Ernährungsstörung stark heruntergekommen war. Auch bei ihm war trotz der Magerkeit infolge der Fettanhäufung am Mons veneris der Typus unverkennbar. Als er auf der Klinik unter bessere Ernährungsbedingungen kam, entwickelte sich rasch die Fettsucht mit der typischen Fettverteilung.

Die exzessiven Grade der Fettsucht sind als endogen aufzufassen. Unterstützt wird, wie wir später sehen werden, diese Annahme durch die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels, die in einigen Fällen von hypophysärer Dystrophie zwar keine deutliche, in anderen aber ausgesprochene Erniedrigung des Grundumsatzes ergab.

Es ist zu erwarten, daß bei der hypophysären Dystrophie ähnlich wie bei der primär genitellen Adipositas die Muskeln mit Fett durchwachsen sind, wie man dies bekanntlich bei kastrierten Tieren findet. Bisher ist auf diese Verhältnisse noch wenig geachtet worden, nur Marinesco und Goldstein berichten über einen Fall von typischer Dystrophie mit mikroskopisch festgestellter Schädigung der Hypophyse durch einen Hydrocephalus, bei dem sich anscheinend diese Fettdurchwachsung der Muskeln fand. Marinesco und Goldstein nehmen allerdings eine spezifische Ernährungsstörung der Muskeln an.

Die Haut zeigt bei der Dystrophia adiposo-genitalis eine ganz charakte-

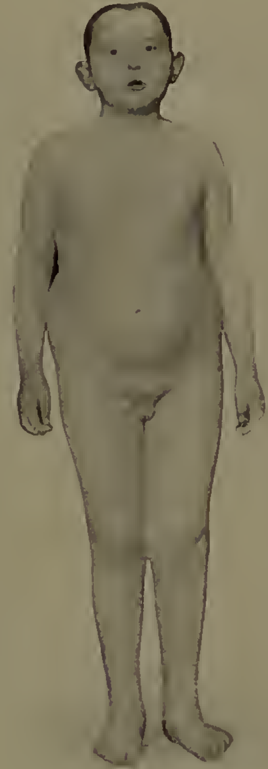
ristische Beschaffenheit. Sie wird oft als alabasterartig bezeichnet, ist auffallend zart und weiß, fühlt sich meist kühl an und ist manchmal trocken und leicht schilfernd. In manchen anscheinend seltenen Fällen treten myxödemartige Schwellungen der Haut deutlicher hervor. In einigen Fällen wird starker Haarausfall angegeben (siehe später die Beobachtung XXXIV), hingegen scheinen trophische Veränderungen der Nägel selten zu sein.

Der folgende Fall zeigt die typische Fettverteilung.

Beobachtung XXXIII: L. J., 10½ Jahre. Eintritt in die Klinik Juni 1909. Schwer hereditär belastet. Vater und zwei Schwestern desselben sind geisteskrank. Ein achtjähriger Bruder ist sehr schwerhörig. Vor drei Jahren begannen heftige Kopfschmerzen, die sich allmählich steigerten, in letzter Zeit auch hier und da leichte Schwindelanfälle. Bisweilen sieht der Knabe auch undeutlich und verschwommen. Manchmal tritt heftiges Durstgefühl, Polydipsie, Polyurie auf. Die Fettsucht hat sich in der letzten Zeit erst entwickelt. Seit zwei Jahren auch Stillstand im Wachstum.

Der Knabe ist für sein Alter eher klein:

Körperlänge 131 cm,
Schädelumfang 56 cm,
Jugulum-Symphyse 45½ cm,
Brustumfang 80 cm,
Distanz der Spinae 30 cm,
obere Extremitäten 62 cm,
Oberarm 24½ cm,
Spin. a. s. bis unt. Patellarrand 38 cm,
von da bis Mall. int. 31 cm.


Abb. 51. Fall von Dystrophia adiposo-genitalis.

Der Knabe ist sehr fett, besonders in der Beckengegend, an der Außenseite der Oberschenkel und am Mons veneris. Der Penis ist abnorm klein, die Hoden ebenfalls klein, die Mammae sind sehr fettreich. Genua valga.

Die Intelligenz ist normal, der Nervenstatus ergibt, außer nystaktiformen Zuckungen bei allen Endstellungen normale Verhältnisse. Fundus und Perimetrie sind normal, die Entwicklung des Handskeletts ungefähr dem Alter entsprechend, keine alimentäre Glykosurie (100 g D.).

Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt:

Sella turcica nicht vertieft, doch Sellaeingang auffallend breit, Clivi dabei etwas zugeschärft.

Adrenalin 0,001, subkutan, keine Glykosurie.

Diagnose: Dystrophia adiposo-genitalis, wahrscheinlich hypophysär.

Als einen typischen Fall von hypophysärer Dystrophia adiposo-genitalis führe ich folgende Beobachtung an.

Beobachtung XXXIV[1]): L. S. B., aus Rußland, 16 Jahre. Eintritt in die Klink am 1. November 1911. Familienanamnese ohne Belang. Mit 9 Jahren machte Patientin eine fieberhafte Erkrankung angeblich Typhus durch. Nach der Genesung begann das Körpergewicht allmählich anzusteigen. Sie ißt angeblich seit dieser Zeit ziemlich viel, besonders aber ist der Durst gesteigert, so daß sie nachts mehrfach aufstehen muß, um zu trinken. Auch uriniert sie häufig. Sonst glaubt Patientin bis vor drei Jahren gesund gewesen zu sein. Um diese Zeit stellten sich allmählich starke Kopfschmerzen ein, besonders nachts. Sie klagte über Ameisenlaufen in den Händen und bemerkte, daß das Sehvermögen abnahm. Ein Augenarzt hatte ihr schon damals das Lesen verboten. In der letzten Zeit haben die Kopfschmerzen, besonders nachts, immer mehr zugenommen, die Patientin ermüdet leicht, vor vier Monaten bemerkte sie eines Tages, daß sie auf dem linken Auge gar nichts sehe. Ein Augenarzt konstatierte

[1]) Der Fall ist auch bei O. Hirsch ausführlich publiziert.

Ende Mai 1910 Hemianopsia bitemporalis, Atrophia nervorum optic. Visus oculi dextri 10 : 40, Visus oculi sinistri 10 : 70. Anfang August 1911 wurde der Befund dahin ergänzt: Visus oculi dextri 10:50, oculi sinistri: Zählt Finger hart vor dem Auge.

Gegenwärtig bestehen fast täglich Kopfschmerzen, seit sechs Monaten besteht Haarausfall, die Nägel sind aber nicht brüchig geworden, die Patientin ist fast immer allen Dingen gegenüber, die um sie vorgehen, sehr gleichgültig und teilnahmslos, gähnt auffallend viel, schläft jedoch bei Nacht sehr wenig. Sie schwitzt angeblich kaum. Es besteht kein Erbrechen. Die Menses sind bisher nicht eingetreten.

Die Patientin ist klein, ca. 145 cm. Der Knochenbau ist grazil, die Muskulatur dürftig entwickelt, das Fettpolster sehr reichlich. Besonders fett sind die Mammae, in denen aber keine Spur von Drüsensubstanz zu tasten ist. Die Warzen sind klein und eingezogen. Besondere Fettanhäufung findet sich ferner an den Hüften, an der Außenseite der Oberschenkel und am Mons veneris. Die Achselhöhlen, sowie der Mons veneris sind nur von ganz spärlichen Haaren besetzt. Das Genitale ist rudimentär. Die kleinen Labien sind kaum ausgebildet. Die Klitoris ist sehr kurz, Hymen intakt. Der Uterus sehr klein, die Ovarien sind nicht zu tasten.



Abb. 52. Hypophysäre Dystrophie.

Die Patientin zeigt große Schwerfälligkeit im Denken. Sie spricht zwar genügend deutsch, antwortet aber nur auf ganz einfache Fragen. In russischer Sprache konversiert sie ziemlich geläufig. Sie liegt viel im Bett und ist gegen ihre Umgebung gleichgültig, während der Untersuchung gähnt sie oft.

Das linke Auge ist amaurotisch, die Pupillen sind reaktionslos, jedoch ist konsensuelle Reaktion vorhanden. Rechts besteht temporale Hemianopsie und temporale hemiopische Pupillenreaktion. Visus rechts 1 : 10. Beide Papillen sind scharf begrenzt und blaß atrophisch. Die Reflexe sind normal. Der Hals ist kurz, dick, die Thyreoidea nicht zu tasten. Die Fossae supra- und infraclaviculares, sowie die Interkostalräume sind durch das Fettpolster ganz verstrichen. Die Bauchdecken sind äußerst fett. Das Fettgewebe der Haut ist überall stark druckempfindlich. Die Harnmenge beträgt durchschnittlich 4000, das spezifische Gewicht 1008.

Hämoglobin nach Sahli 75 %,
Leukocyten 8400, davon
Neutroph. 56,1 %,
Lymphoc. 35,8 %,
Eos. 3,2 %,
Grosse Mono. 4,9 %.
Körpergewicht 62 kg.
Temperatur schwankt zwischen 36 und 36,6.
Alimentäre Glykosurie (200 g D) negativ.

Der Blutzucker beträgt 0,0826 % (Dr. Bernstein).

Röntgenuntersuchung: Schädeldach von normaler Größe und Form. Innenfläche glatt, Nähte vorhanden, Sella mäßig erweitert und vertieft. Ihr Boden zeigt sich asymmetrisch vorgewölbt und verdünnt. Lehne verdünnt. Processus clinoid. ant. erhalten. Keilbeinhöhle geräumig. Die Ossifikation des Handskelettes entspricht annähernd dem Alter.

Die Patientin wurde am 29. XI. 1911 von Dr. O. Hirsch auf endonasalem Wege in Lokalanästhesie auf der Klinik Urbantschitsch operiert. Es wurde das Septum submukös reseziert, die beiden Keilbeinhöhlen eröffnet, der Sellaboden aufgemeißelt und der Tumor teils kürettiert, teils durch Saugen mittels Glasrohres herausbefördert. Die Gesamtmasse betrug, das Blut mit eingerechnet, 45—50 ccm. Die ersten zwei Tage nach der Operation waren fieberfrei, am dritten Tage plötzlich 39,5. Erbrechen, welches ca. fünf Tage dauerte, wahrscheinlich Hämatom

im Duralsack der Hypophyse, welches in Suppuration überging, sich teils resorbierte, teils abfloß (Hirsch), das Fieber war durch einige Tage sehr hoch, 39—40,5. Die



Abb. 53. Erweiterte und vertiefte Sella bei hypophysärer Dystrophie. (Beob. XXXIV)

dritte und vierte Woche nahm es allmählich ab. Ende der vierten Woche wurde die Patientin wieder auf die erste medizinische Klinik transferiert. Die Patientin

macht jetzt einen ganz veränderten Eindruck, sie ist unvergleichlich lebhafter, interessiert sich für die Umgebung und antwortet prompt auf alle Fragen. Der Haarausfall ist vermindert. Der Durst besteht noch weiter. Sie gähnt viel seltener, die Behaarung am Mons veneris und in den Achselhöhlen hat zugenommen, die Sehschärfe des rechten Auges ist von 1 : 10 auf 1,67 : 10 angestiegen. Die Kopfschmerzen hörten nach der Operation gänzlich



Abb. 54. Röntgenogramm bei Beob. XXXIV.

auf, nach vier Wochen stellten sie sich allerdings wieder ein: sehr bemerkenswert ist der Blutbefund. Die Differentialzählung ergibt jetzt:

Neutroph. 71 %,
Lymphoc. 25 %,
Eos. 1 %,
Mono. 2 %,
Übergangsformen 1 %.

Nach 100 g Traubenzucker tritt jetzt eine deutliche Reduktion auf. Die Patientin hat um 6 kg abgenommen.

Neben der Verfettung findet sich bei der typischen Dystrophia adiposogenitalis eine Entwicklungshemmung des Genitales und der sekundären Geschlechtscharaktere; bei männlichen Individuen bleibt der Penis ganz klein, er kann ev. in dem Fettwulste ganz verborgen sein (siehe die Beobachtung Sch., XXXVII), das Skrotum bleibt ebenfalls klein, die Hoden können ganz winzig bleiben und sind meist einseitig oder doppelseitig nicht oder nur unvollkommen deszendiert. Auch die Prostata bleibt abnorm klein; bei weiblichen Individuen bleibt das äußere und innere Genitale ganz infantil; die kleinen Labien sind nur ganz wenig ausgebildet, die Klitoris ist kurz, der Uterus infantil, die Ovarien sind ev. nicht zu tasten, die Brüste sind zwar meist sehr fettreich aber arm an Drüsensubstanz (siehe Beobachtung XXXIV). Die Warzen sind klein und eingezogen. Ferner bleibt die Behaarung der Achselhöhlen, der Schamgegend und des Perineums aus oder es entwickeln sich in der Schamgegend nur spärliche borstige Haare; Männer bleiben bartlos. Die Stimme mutiert nicht oder nur unvollkommen. Die Vita sexualis entwickelt sich nicht, die Menstruation und wohl auch die Ovulation kommt nicht in Gang. In einzelnen Fällen, in denen sich die Krankheit erst nach eingetretener Pubertät entwickelt hat, wird über nachträgliches Ausfallen der Bart- und Schamhaare berichtet; bei Männern kommt es zur Impotenz. Erektion und Ejakulation hören auf, bei Frauen zessieren die Menses. Bei beiden Geschlechtern verschwindet die Libido. Auch eine teilweise Rückbildung des einmal voll entwickelten genitellen Hilfsapparates kann vorkommen (siehe später Beobachtung G., XXXXV).

Der Stoffwechsel. Über den Stoffwechsel bei Hypophyseninsuffizienz sind bisher nur wenig Untersuchungen angestellt worden. Schon die klinische Beobachtung deutet darauf hin, daß bei der hypophysären Dystrophie bedeutende Veränderungen im Stoffwechsel vor sich gehen. Einerseits findet man die Angabe nicht selten, daß im Beginn der Erkrankung vorübergehend Polyphagie und gesteigerter Appetit vorhanden gewesen ist. Ich verweise auf die Beobachtung S., XXXIV, und die später mitzuteilende Beobachtung Sch., XXXVII. Andererseits läßt die allmählich auftretende, in manchen Fällen exzessive Grade erreichende Fettsucht eine Herabsetzung des Stoffwechsels vermuten. Auch die Beobachtung, daß nach der Operation das Körpergewicht oft beträchtlich abnimmt, spricht im selben Sinne. Darüber liegen schon Angaben von v. Frankl-Hochwart vor, die sich auf den ersten von v. Eiselsberg mit Erfolg operierten Fall beziehen. Auch in dem vorhin angeführten von O. Hirsch operierten Fall (Beobachtung S., XXXIV) erfolgte nach der Operation in kurzer Zeit eine Abnahme um 6 kg.

Die Untersuchungen des Grundumsatzes resp. des Ruheumsatzes bei hypophyseopriven Hunden ergab in eindeutiger Weise eine beträchtliche Herabsetzung des respiratorischen Gaswechsels (Benedict und Homans, Porges und Aschner).

Die ersten Versuche an zwei Fällen von hypophysärer Dystrophie finden sich in der zweiten Auflage der Fettsucht von Noordens. Diese von Porges ausgeführten Versuche ergaben ziemlich normale Werte, es handelte sich hier um zwei ganz sichere Fälle von hypophysärer Dystrophie, die von v. Frankl-Hochwart beschrieben wurden. Später fand Bernstein in einem Fall eine deutliche Herabsetzung. Endlich haben Bernstein und ich neuerdings einen Fall untersucht. Ich habe die bisher untersuchten Fälle in folgender Tabelle zusammengestellt.

Untersucher	Fall	Alter	Größe	Gewicht	CO_2	O_2
Porges bei v. Noorden		25	166	70	—	3,35
Bernstein	G. Wi.	28	149	65—62	2,29	2,94
Bernstein u. Falta	Fr.	15	121	33 (früher 25)	5,14	6,11

Die wenigen Fälle gestatten noch keinen sicheren Schluß. Nur in dem Falle von Bernstein ist der resp. Stoffwechsel sicher herabgesetzt. Dieser Fall stimmt also mit den im Tierexperiment gemachten Erfahrungen überein. In dem Falle Fr., Beobachtung XXXXIV fehlen uns Vergleichswerte mit einem gleichschweren gleichgroßen Individuum.

Die Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels bei der hypophysären Dystrophie ergibt einen bemerkenswerten Gegensatz zu dem bei der Akromegalie. Während wir bei der Akromegalie in einem großen Prozentsatz der Fälle die Toleranz für Kohlehydrate mehr oder weniger herabgesetzt finden, ist dies bei der hypophysären Dystrophie bisher noch nie gefunden worden. Im Gegenteil, es scheint die Assimilationsgrenze, soweit bisher Untersuchungen vorliegen, erhöht zu sein (Bondi cit. bei v. Frankl-Hochwart, v. Noorden u. a.). Ich führe hier sämtliche eigenen Beobachtungen von Dystrophie an, gleichgültig, ob die Diagnose Hypophysenstörung sichersteht oder nur vermutungsweise gestellt werden konnte.

Beobachtung	L. XXXIII,	alimentäre	Glykosurie	(100 g D)	negativ,
,,	Si. XXXIV	,,	,,	(200 g D)	negativ,
,,	nach der Operation	,,	,,	(100 g D)	deutliche Redukt.
,,	Sch. XXXVII	,,	,,	(100 g D)	negativ,
,,	K. XXXVIII	,,	,,	,,	,,
,,	W. XXXIX	,,	,,	,,	,,
,,	P. XXXXIII	,,	,,	(200 g D)	,,
,,	F. XXXXIV	,,	,,	(200 g D)	,,
,,	G. XXXXV	,,	,,	(200 g D)	,,
,,	G. Wi. XXXVI	,,	,,	(100 g D)	,,
				(200 g D)	Spur
,	M. E. XXXV	,,	,,	(200 g D)	negativ.

Aus den Beobachtungen an einschlägigen Fällen der Literatur ergibt sich ebenso wie aus den hier angeführten Fällen die Tatsache, daß bei der hypophysären Dystrophie keine Neigung zur Glykosurie, sondern im Gegenteil abnorm hohe Toleranz für Kohlehydrate vorliegt. Eine einzige Ausnahme bildet nur der Fall von Link mit Hypophysentumor ohne Akromegalie und mit Diabetes. Wir wollen diese Tatsachen hier einfach registrieren und werden später bei Besprechung der Theorie darauf zurückkommen.

Untersuchungen über den Blutzuckergehalt sind bisher sehr spärlich. Cushing gibt an, in einigen Fällen einen abnorm niedrigen Blutzuckergehalt gefunden zu haben. Bernstein hat bei zweien der hier mitgeteilten Fälle den Blutzucker bestimmt. Beide sind sichere Fälle, bei dem einen (Beobachtung S., XXXIV) ist die Diagnose durch die Operation, bei dem anderen (Beobachtung Gr., XXXXV) durch die Autopsie verifiziert. Die Werte betrugen im Fall S. 0,0826 %, im Fall Gr. 0,081 % sind also normal.

Untersuchungen über den Purinstoffwechsel liegen bisher nur von Nowaczynski und mir vor.

In dem einen Fall handelt es sich um folgende Beobachtung:

Beobachtung XXXV: M. E., 44 Jahre alt, Eintritt in die Klinik am 29. III. 1912; vor sechs Jahren eine Lendenwirbelsäulenverrenkung durch Sturz von einer Leiter. Jetzige Erkrankung begann vor ca. sechs Wochen mit Erbrechen. Starke Kopfschmerzen, vor 12 Tagen Doppeltsehen. Flimmern vor den Augen. Sehschwäche. Starker Potator, keine Geschlechtskrankheiten, seit einigen Monaten Zunahme des Körpergewichts, Nachlassen der Libido und Potenz.

Kräftiger Mann, Sensorium frei, am linken Auge deutliche Abduzensparese. Linke Lidspalte enger als rechte. Linke Pupille weiter als rechte. Pupillenreaktion rechts prompt, links verzögert. Beim Blick nach links Doppeltsehen. Nystagmus

des linken Auges beim Blick nach links. Fazialis normal, Tremor der Hände, sonst keine Störungen, weder motorischer noch sensibler Art.

Keine Ataxie. Reflexe normal, Röntgenbefund: Sella turcica selbst normal, doch ist der Clivus atrophisch, wie es einem allgemein gesteigerten Hirndruck entspricht.

Alimentäre Glykosurie (200 g) negativ.

Diagnose: Dystrophia adiposo-genitalis durch Tumor in der Hypophysengegend.

Die Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost ergab folgende Werte:

0,398—0,406— (20 g Natr. nucl. per os) 0,434—0,593,

der endogene U-Wert liegt daher eher tief, nach Zufuhr von Purin ist die U-Ausscheidung jedenfalls sehr verschleppt.

Der zweite Fall betraf folgende Beobachtung:

Beobachtung XXXVI: W. G., 28 Jahre alt, Eintritt in die Klinik am 1. V. 1912. Seit einem Jahre Kopfschmerzen ohne bestimmte Lokalisation. Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen in Intervallen von Monaten, seit drei Monaten fast wöchentlich auftretend. Seit der Kindheit geringes Sehvermögen links. In den letzten sechs Monaten Abnahme desselben beiderseits, links Amaurose, rechts noch geringes Sehvermögen, Gewichtszunahme in den letzten Monaten. Seit neun Monaten Ausbleiben der Menses. Lues negiert.

Befund an Lungen, Herz etc. normal; ziemlich fett, besonders am Abdomen, Pupillen different, linke größer als rechte. Linke entrundet, lichtstarr, rechte träg reagierend. Akkommodation beiderseits gut, Bulbus frei, kein Nystagmus. Korneal- und Konjunktivalreflexe vorhanden. Fundus normal, rechts temporale Hemianopsie, basale Einschränkung des Gesichtsfeldes, links Amaurose; Fazialis frei, Gesicht hyperalgetisch; Trigeminus, Sensibilität, Temperaturempfindung, Schmerzempfindung, Motilität, motorische Kraft normal. Patellarreflexe lebhaft. Babinski links suspekt. Bauchreflexe vorhanden. Kein Schwindel, kein Doppeltsehen.

Röntgenbefund: Sella turcica ganz geringfügig insbesondere im infundibularen Anteil erweitert. Der Befund ist nicht unbedingt für Hypophysentumor, sondern auch für anderweitige Hirntumoren zu verwerten.

Alimentäre Glykosurie (100 g D) negativ, (200 g D) Spur.

Die Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost ergab folgende Werte:

0,287—0,334—(20 g Natr. nucl. per os), 0,513—0,206—0,298—0,214.

Der endogene Faktor liegt also hier noch tiefer als bei dem vorigen Fall. Zufuhr von Purin steigert die Harnsäureausscheidung sehr wenig.

Harnmengen bis 2400 von spezifischem Gewicht zwischen 1005 und 1010.

Untersuchung des Gaswechsels (Bernstein), Mittel aus sieben Untersuchungen:

CO_2 Ausscheidung 2,29,
O_2 Verbrauch 2,94.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 4 600 000,
Hämoglobin 84,
Leukocyten 7800, davon
Neutroph. P. 74,1 %,
Lymphoc. 19,5 %,
Eos. 0,7 %,
G. Mono. 5,7 %.

Im Beginn des Aufenthaltes auf der Klinik war die Patientin sehr schläfrig, teilnahmslos. Später entwickelte sich bei ihr ein der Korsakoffschen Psychose ähnliches Krankheitsbild (Transferierung auf die Klinik v. Wagner). Zunehmende Schwäche, in der letzten Zeit auch Babinski beiderseits +, Fazialisparese links und Paresen der unteren Extremitäten. Pneumonie, Exitus.

6. VIII. 1912. Die Obduktion (Assistent Erdheim) ergab: Cystischer Hypophysentumor von Apfelgröße an der Gehirnbasis, entsprechend dem Infundibulum mit Vorwölbung des Tumors in den dritten Ventrikel und Abgang des Hypophysenstieles von seiner unteren Fläche. Der Tumor dehnt den Circulus arteriosus maximal aus und höhlt beide Schläfenlappen bedeutend aus; am vorderen Tumorpol liegen die plattgedrückten Nervi optici, welche zwischen Tumor und Art. cerebr. ant. eingeklemmt sind und an dieser Stelle eine Durchquetschung zeigen, links mehr als rechts; der untere Tumorpol liegt im Sellaeingang und erweitert diesen. Die Sattellehne ist mäßig usuriert, der Sattelboden deutlich, aber mäßig vertieft. In der Sella die vollkommen normalgroße Hypophyse mit leicht konkaver Beschaffen-

heit ihrer oberen Fläche. Der Tumor ist eine uniloculäre dünnwandige Cyste, in deren klarem leicht gelblichen Inhalt konsistentere opake Gebilde flottieren. Allgemeine Adipositas.

Ein dritter Fall, den seither Dr. Vias und ich untersuchten, wird später ausführlich wiedergegeben werden (Beobachtung F., XXXXIV). Es handelt sich hier um eine jugendliche Dystrophie, bei der man den hypophysären Ursprung nur vermuten kann.

Es findet sich also bei allen drei Fällen der endogene U-wert an der unteren Grenze der Norm und die Ausscheidung zugeführten Purins ist verschleppt. Es kann allerdings auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Resorption von Natrium nucl. in solchen Fällen eine unvollständige ist. Immerhin bestünde dann auch in dieser Beziehung ein bemerkenswerter Gegensatz zu dem von uns untersuchten Falle von Akromegalie.

Untersuchungen über das Verhalten des vegetativen Nervensystems bei der hypophysären Dystrophie sind bisher äußerst spärlich. Was die Erregbarkeit der vegetativen Nerven durch pharmakologische Mittel anbelangt, so kann ich nur folgendes erwähnen. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins (1 mg) fehlte in den Fällen, die ich bisher untersucht habe (Beobachtung XXXIII und XXXXIII [siehe später]).

Nach Injektion von 0,01 Pilokarpin fand sich im Falle Si. (XXXIV) nur ein äußerst geringes Schwitzen. Durch Injektion von Pituitrinum infundibulare (2—3 ccm Parke Davis) konnte eine merkliche diuretische Wirkung nicht erzielt werden. Die Erregbarkeit der vegetativen Nerven scheint also ähnlich wie beim Myxödem im allgemeinen etwas herabgesetzt zu sein. Eine Ausnahme macht vielleicht nur der die Temperatur regulierende Nervenapparat (siehe später bei Temperatur).

Manche Umstände sprechen dafür, daß der Tonus gewisser vegetativer Nerven herabgesetzt ist. In allen Fällen findet man z. B. Angaben über die Trockenheit der Haut und die verringerte Neigung zu Schweißen.

Erwähnen möchte ich hier die Angabe von v. Frankl - Hochwart und Fröhlich, daß bei der hypophysären Dystrophie Blasenstörungen nicht selten sind. Man hat sie meist auf Kompression des Pes pedunculi durch den wachsenden Hypophysentumor bezogen; die beiden Autoren sprechen die Vermutung aus, ob nicht ev. Herabsetzung der Funktion des Hinterlappens und Wegfall des Pituitrinum infundibulare daran schuld sein können. Es wäre wohl wichtig, darauf zu achten, wie sich die Blasenstörungen in jenen Fällen verhalten, bei denen vorübergehende Polyurie auf eine Reizung des Hinterlappens hindeuten. Über dieses Symptom will ich etwas ausführlicher berichten.

Wir finden Polyurie resp. Polydipsie in den Krankengeschichten sehr häufig vermerkt. In der Statistik von v. Frankl-Hochwart kommt das Bild des Diabetes insipidus siebenmal vor. Wenn ich auch die neuere Literatur heranziehe, so finden sich Polyurie oder wenigstens vorübergehende Durstanfälle sehr häufig. Ich führe folgende Fälle an:

Fall 1 bei Zack: vorübergehend Polyurie mit niedrigem spezifischen Gewicht.

Fall Fuchs: zeitweise auftretende Durstanfälle.

Fall Rosenhaupt: durchschnittlich $5\frac{1}{2}$ l Harn. Bei der Autopsie fand sich ein Sarkom des Hypophysenvorderlappens.

Fall 1 bei Bartels: 21jähriger Mann, Polydipsie sehr ausgesprochen.

Fall 1 bei Cagnetto: 9jähriges Mädchen, Polydipsie.

Fall Götzl - Erdheim: Diabetes insipidus.

Eigene Beobachtung (L. XXXIII): manchmal heftiges Durstgefühl und Polyurie.

Eigene Beobachtung (Si. XXXIV): Polydipsie und Polyurie, muß mehrmals nachts aufstehen.

Eigene Beobachtung (Wi. XXXVI): zeitweise Polyurie mit niedrigem spezifischen Gewicht.

Eigene Beobachtung (Fr. XXXXIV): Harnmengen bis 4000, spezifisches Gewicht 1005—1010.

Auch ein Fall von Frank gehört vielleicht hierher: 39jähriger fettleibiger Mann, vor mehreren Jahren Suizidversuch, schoß sich zwei Kugeln in die rechte Schläfe. 6—7 l Harn täglich vom spezifischen Gewicht 1005. Libido verschwunden, röntgenologisch: eine der Kugeln in der Medianlinie von oben herab in die Sella turcica hineinragend.

Es findet sich also bei einer großen Anzahl von Fällen von hypophysärer Dystrophie vorübergehend oder länger andauernd Polyurie, ja in manchen Fällen kann das klinische Bild ganz den Anschein des schweren Diabetes insipidus gewinnen.

Die Kombination mit Polyurie kommt nicht nur bei Hypophysenerkrankungen sondern auch bei Erkrankungen, welche die Nachbarschaft der Hypophyse (Chiasmagegend, Regio subthalamica etc.) betreffen, vor. Da wir diese Fälle später bei Besprechung der Pathogenese heranziehen müssen, so möchte ich das Wesentlichste von dem über diesen Gegenstand vorliegenden klinischen Material hier vorbringen. Oppenheim hat zuerst darauf hingewiesen, daß bei gummösen Erkrankungen des Chiasmas sehr häufig Polyurie vorkommt. Von 36 Fällen aus der Literatur mit basaler luetischer Meningitis hatten 12 Polyurie. Oppenheim selbst führt zwei Fälle mit Autopsie an. Spanbeck und Steinhaus fanden unter 50 Fällen mit temporaler Hemianopsie 11 mal Diabetes insipidus. Sie selbst führen einen Fall mit typischer Hemianopsie an, der 6—7 l Harn vom spezifischen Gewicht 1002 ausschied; Quecksilber und Jodbehandlung brachte völlige Heilung.



Abb. 55.
Tumor i. d. Regio subthalamica mit Diabetes insipidus.

Ich möchte hier einen schon vor längerer Zeit beobachteten Fall anführen, der in mancher Beziehung bemerkenswert ist.

Beobachtung XXXVII: Sch. A., 15 Jahre alt, Eintritt Sept. 1909. Vater und Mutter gesund, kein Nervenleiden in der Familie. Die Mutter hatte vier Geburten und drei Aborte. Das erste Kind ist völlig gesund, der Patient ist das zweite. Das dritte und vierte Kind hatten vorübergehend Krankheiten, die ohne Bedeutung sind.

Der Patient hatte schon bei der Geburt einen auffallend großen Kopf. Im sechsten Monat kam der erste Zahn, mit zwei Jahren begann er zu gehen. Er war auffallend groß um diese Zeit, ein Riesenknabe. Mit drei Jahren zeigte sich allmählich ein Strabismus concomitans, der auch jetzt noch besteht. Der Knabe hatte in der Schule gut gelernt, war sogar sehr intelligent und lebhaft. Vom 12. Jahr an trat allmählich Verschlechterung des Sehvermögens auf, es kam öfters zu Schwindel, der Knabe hatte sehr viel Durst, mußte sehr viel trinken und sehr viel urinieren. Auch ist es der Mutter aufgefallen, daß der Knabe um diese Zeit einen auffallend starken Appetit hatte. Auch mußte er sehr viel ausspucken. Allmählich beträchtliche Körpergewichtszunahme.

1908 war der Patient auf der Klinik von Neusser. Aus dem dortigen Status sei hervorgehoben: es besteht starker Panniculus adiposus. Körpergewicht 46,8 kg. Leichter Strabismus concomitans convergens. Die Bewegungen der

Bulbi sind aber nach allen Richtungen frei. Der Penis klein, keine Crines, Patellarreflexe lebhaft, temporale Abblassung beider Papillen, Gesichtsfeld normal. Harnmenge zwischen 2500 und 4500. Spezifisches Gewicht um 1008.

Nach Angabe der Mutter begann die Abmagerung während des erwähnten Aufenthalts auf der Klinik. Seither bestehen auch starke Kopfschmerzen, die ca. zweimal wöchentlich auftreten und besonders in der Stirngegend lokalisiert sind. Während solcher Anfälle besteht starkes Hitzegefühl und Rötung der Gesichtshaut mit Schweißausbruch, Schwindel und Flimmern vor den Augen und meist intensives Erbrechen. Zwischendurch besteht starke Schlafsucht, der Knabe schläft dann oft 12 Stunden ununterbrochen. Ferner ist der Mutter der häufige Zwang zum Gähnen aufgefallen. Der Knabe gibt an, daß ab und zu Erektionen auftreten, die Polyurie ist jetzt sehr bedeutend. Sie beträgt jetzt bis 7 l täglich, er muß oft nachts zum Urinieren aufstehen. Seit einem Jahr ist der Patient nach der bestimmten Angabe der Mutter nicht mehr gewachsen.

Abb. 56. Genitale von Beob. XXXVII.

Der Knabe ist hoch aufgeschossen, der Körper zeigt folgende Maße:

Jugulum-Spina a. s. 38,5 cm,
Jugulum-Symphyse 46 cm,
Vertebra prom.-Os coccyg. 47 cm,
Brustumfang 72 cm,
Beckenumfang 71 cm,
Obere Extremitäten 68 cm,
Untere Extremitäten 72 cm.

Das Gesicht hat einen kindlicheren Ausdruck als dem Alter entspricht. Die Intelligenz ist völlig normal, eher reifer als dem Alter entsprechend. In den Achselhöhlen und in der Schamgegend fehlt jede Behaarung, ebenso am Perineum. Der Knabe ist extrem abgemagert, besonders an den Extremitäten; am meisten Fett befindet sich an der Außenfläche der Oberschenkel. Sehr fettreich ist der Mons veneris. Der Penis ist klein, die sehr kleinen Hoden stecken beiderseits im Leistenkanal.

Der Strabismus besteht unverändert fort. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt beiderseitige temporale Abblassung der Papillen. Perimeter normal.

Die Röntgenuntersuchung, die schon vor dem Eintritt in die Klinik ausgeführt worden war, ergab vollständig normale Verhältnisse der Sella turcica. Die Untersuchung des Handskelettes ergibt, daß die Epiphysenfugen ebenso wie die Anlage des Handskelettes dem Alter vollständig entsprechen. Die Patellarreflexe sind sehr lebhaft, sonst ergibt die Aufnahme des Nervenstatus nichts Besonderes.

Alimentäre Glykosurie 100 g D. negativ.

Die Harnmengen betragen zwischen 4000 und 6700. Das spezifische Gewicht 1002—1003.

Während des Aufenthaltes auf der Klinik trat ein solcher Anfall von Kopfschmerzen und Erbrechen auf, wie er in der Anamnese beschrieben ist. Derselbe dauerte durch 2½ Tage an, das Erbrechen war unstillbar, Nahrungsaufnahme während dieser Zeit null. Flüssigkeitsaufnahme sehr gering, nur 1600 resp. 500, resp. 1050. Das spezifische Gewicht stieg bis auf 1013. Der Knabe magerte in dieser Zeit um 3 kg ab, von 37½ auf 34½ kg.

Der Patient starb ein halbes Jahr nach dem Austritt aus der Klinik.

Zusammenfassung: Der Patient bot, als er in unsere Klinik kam, vollkommen das Bild der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis. Da die Sella turcica sich röntgenologisch normal erwies, so ist wohl anzunehmen, daß ein Tumor auf den Hypophysenstiel von oben herab drückt. Auch der Diabetes insipidus paßt zum Bild, ebenso die zweifellose temporale Abblassung der Papillen, welche allerdings noch nicht zu einer nachweisbaren Hemianopsie geführt hat. Bemerkenswert ist ferner, daß das Konzentrierungsvermögen der Niere unter gewissen Umständen noch vorhanden war.

Sehr bemerkenswert ist ferner die Angabe von Strauß über Fälle von Diabetes insipidus, kombiniert mit Fettleibigkeit von hypophysärem Typus,

mit Mangel der Scham- und Achselhaare und mit Hypoplasie des Genitales. In manchen solchen Fällen handelt es sich vielleicht doch um in Entwicklung begriffene Tumoren der Hypophysengegend, wenn auch sonst noch keine Zeichen von Hirntumor zu bemerken sind.

Als ein Beispiel für diesen Typus führe ich folgenden Fall an.

Beobachtung XXXVIII: K. S., 21jährig., Eintritt in die Klinik am 12. Juli 1912. Mutter des Patienten war fettleibig und ist an Gehirntumor gestorben. Seit dem 13. Lebensjahr Beginn der Fettleibigkeit. Gleichzeitig auch vermehrtes Durstgefühl, damals trank der Patient ca. 5 Liter Wasser pro Tag. Entsprechende Polyurie. Diese hielt seither an, nur ist sie in den letzten drei Jahren angeblich etwas geringer geworden. Vor Jahren starke Kopfschmerzen, in der letzten Zeit nehmen sie an Intensität und Häufigkeit ab. Der Patient hatte noch nie geschlechtlich verkehrt, doch besteht nach seiner Angabe ein gewisser Grad von Libido und Vita sexualis, auch glaubt er, daß die Potentia coeundi vorhanden sei. Allerdings gibt er an, daß nächtliche Pollutionen fast nie vorkommen.

ca. 170 cm groß, die Haut ganz weich, Schnurrbart und Backenbart fehlt vollständig, Axilla äußerst spärlich behaart, Behaarung am Mons veneris ziemlich gut, nach oben mit einer Horizontalen abschließend, sonst Behaarung des Rumpfes und der Extremitäten vollständig fehlend.

Typischer eunuchoider Fettansatz. Mammae äußerst fettreich, ferner die Hüftgegend, Mons veneris sehr fettreich. Der kleine Penis ist in einen Fettwulst eingebettet. Hoden von ziemlich normaler Größe und Konsistenz. Beiderseits Genu valgum.

Alimentäre Glykosurie (100 g D) negativ.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 4 240 000,
Hämoglobin (Sahli) 65 %,
Leukocyten 6500, davon
Neutroph. 65 %,
Mono. 28 %,
Eos. 7 %.

Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt normale Verhältnisse.

Bei frei gewählter Flüssigkeitszufuhr täglich durchschnittlich 7400 ccm Harn. Die Untersuchung des spezifischen Gewichts von Teilportionen ergibt:

6—11 vorm.	1550	1008
11—4 nachm.	1300	1008
4—9	1900	1004
9—6	2600	1002

Bei Zulage von 15 g Kochsalz zum Frühstück:

6—11 vorm.	1200	1007
11—4 nachm.	1850	1007
4—9	1950	1007
9—6	2600	1004

Zusammenfassung: Kombination von eunuchoider Fettsucht und mangelhafter Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere mit Diabetes insipidus. Wachstumsstörung fehlt, ebenso keine nennenswerte Störung in der Ossifikation. Wahrscheinlich Erkrankung im Hirnstamm, deren Natur unbekannt ist.

v. Frankl-Hochwart hebt hervor, daß bei Hypophysentumoren ohne Akromegalie oft die Temperatur auf subnormale Werte eingestellt ist; er selbst beobachtete dies unter 10 Fällen dreimal. In dem Falle von Götzl-Erdheim schwankte die Temperatur sogar zwischen 35 und 36 Grad, nur ausnahmsweise stieg sie auf 36,3. Unter meinen Beobachtungen fand sich dies deutlich ausgesprochen im Fall Si., Beobachtung XXXIV, dort schwankte die Temperatur zwischen 36 und 36,6°, ferner im Falle Fr., Beobachtung XXXXIV (siehe später), hier schwankte die Temperatur eine Zeitlang zwischen 36 und 36,4, später sogar zwischen 35,8 und 36,2. Man könnte diese Herabsetzung der Körpertemperatur mit der Herabsetzung des Stoffwechsels in Beziehung bringen, wie man dies ja auch beim Myxödem tut. Alles spricht dafür, daß auch bei der hypophysären Dystrophie die vegetativen Funktionen träger ablaufen als bei normalen Menschen.

Es scheint aber fast, als wenn die Temperaturregulierung bei der hypophysären Dystrophie unter Umständen eine besondere Labilität zeigen könnte. Von Frankl-Hochwart hat schon darauf hingewiesen, daß es bei Hypophysentumoren ohne Akromegalie bisweilen zu Hyperthermie kommen könne. Cushing berichtet ferner, daß bei den hypophyseopriven Tieren Injektion von glandulärem Extrakt zu Temperatursteigerung führe, während sie bei normalen Tieren niemals nach der Injektion auftreten. Cushing hat diese „Thermoreaktion" als diagnostisches Hilfsmittel verwendet und nimmt in allen Fällen von Hypophysenerkrankungen, bei denen nach der Injektion von 2 ccm eines 5%igen Vorderlappenextraktes von Ochsenhypophyse Temperatursteigerung auftritt, ein Stadium der Hypophyseninsuffizienz an.

Bei den Studien über Tetanie haben Kahn und ich mehrfach nach Injektion von 2—4 ccm des Pituitrinum glandulare Parke Davis, das sich, wie früher angeführt, in Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel als sehr wirkungsvoll gezeigt hatte, im akuten Stadium der Tetanie Temperatursteigerungen bis über 38 Grad gesehen. In letzter Zeit haben Bernstein und ich an 20 teils normalen, teils mit verschiedenen Krankheiten behafteten Individuen Versuche angestellt, indem wir 2 ev. 10 ccm des glandulären Extraktes subkutan (bei größeren Dosen an verschiedenen Stellen) injizierten. Es traten niemals auch bei mehrfacher Untersuchung bei denselben Individuen Temperatursteigerungen auf. In einem Falle von sehr chronischer Akromegalie fiel der Versuch negativ aus (Fall Ad., Beobachtung XXIX). Hingegen sahen wir in dem Falle Fr., Beobachtung XXXXIV, der später ausführlich mitgeteilt wird, nach Injektion von 4 ccm zwar keine deutliche Wirkung, hingegen später bei Wiederholung mit 5 ccm zweimal eine Temperatursteigerung um über zwei Grade auftreten.

Ich möchte vorderhand eine Deutung dieses merkwürdigen Verhaltens unterlassen. Es sind wohl noch weitere Beobachtungen notwendig, um die diagnostische Bedeutung dieser Reaktion sicherzustellen.

Fast regelmäßig finden sich bei der hypophysären Dystrophie auch Veränderungen des Blutbildes.

Diesbezügliche Untersuchungen sind seit Jahren von mir, anfangs in Gemeinschaft mit Dr. Bertelli, an einer Reihe von an der Klinik zur Beobachtung gelangenden Fällen ausgeführt worden.

Durch die Freundlichkeit Professor v. Frankl-Hochwarts waren wir in der Lage, auch einige der von ihm beschriebenen Fälle zu untersuchen. Ich führe folgende Beobachtungen an.

Beobachtung XXXIX: W., 26 Jahre alt, typischer Fall von hypophysärer Dystrophie. Untersuchung des Blutes im Juli 1907. Damals Doppelbilder, Abnahme des Sehvermögens, bitemporale Hemianopsie, seit dem 19. Lebensjahr keine Erektionen und keine Libido mehr, Genitale infantil, Schamhaare und Achselhaare fehlen fast vollständig. Röntgenologisch: Erweiterung der Selle turcica.

Alimentäre Glykosurie (100 g D) negativ.

Erythrocyten 4 800 000,
Leukocyten 5600,
Hämoglobin 7,5 g.

Im Dezember 1907 Operation durch Hofrat v. Eiselsberg, nachher Besserung des Sehvermögens und der Kopfschmerzen.

März 1908: Erythrocyten 5 260 000,
Leukocyten 7500,
Hämoglobin 8,2 g.

Beobachtung XL: D., 21jähr. Mann, November 1909, seit zehn Jahren allmählich auftretende Kopfschmerzen und Erbrechen. Seit acht Jahren Abnahme der Sehschärfe. Damals temporale Hemianopsie. Ausgesprochene Fettsucht, Genitale infantil, Achsel- und Schamhaare fehlen. Destruktion des Keilbeinkörpers und der Sattellehne. Juni 1907 Operation durch Hofrat v. Eiselsberg. Cyste der

Hypophyse, histologisch Karzinom. Besserung des Sehvermögens. Mai 1908 Auftreten von Erektionen, August 1908 Stimme tiefer. Oktober 1909 spärliche Behaarung in Achselhöhlen und Schamgegend. Augenbefund wie früher. Nie Erektionen. Körpergewicht jetzt 62½ kg (früher 65,2 kg).

Blutbefund:

Erythrocyten 4 200 000,
Lymphocyten 8,200,
Hämoglobin 9,4 g,
Neutroph. P. 52 %,
G. Mono. 7 %,
Lymphoc. 37 %,
Eos. 4 %.

Beobachtung XLI: M. O., 23 Jahre altes Mädchen, am 3. Dezember 1909. Keine Heredität, stets gesund, nur ab Kindheit durch Blässe auffallend. Im 12. Jahr einmal Periode, zwischen dem 14.—19. Jahr regelmäßige Menstruation, dann plötzlich abschneidend bei normalem Genitalbefund. Hier und da mäßiger Kopfdruck. März 1909 Influenza, darnach Mastkur ohne Liegen. Zunahme von 53,5 bis 62 Kilo. Anfangs Oktober 1909 Verschwimmen vor dem Auge links, seitdem stabiles Befinden. Kein Kopfschmerz, kein Schwindel. kein Erbrechen, keine Ohnmacht, keine Schlafsucht, kein Gähnen, keine Bewegungsstörung, kein Nasenausfluß.

Augenbefund: Vis. R. normal. L. $^{6}/_{12}$. Fundus normal. L. P. temp. Skotom für Weiß. Bitemp. Farbenhemianopsie. Der Nervenbefund völlig negativ. Innerer Befund, Urinbefund negativ. Mäßige Struma. Patientin ist von Mittelgröße, auffallend blaß, macht keinen verfetteten Eindruck, nur am Bauche ist eine etwas größere Fettansammlung vorhanden. Kopfhaar reich. Achselhaare, Genitalhaare normal. Die Finger erscheinen etwas gedunsen, verdickt. Geringe Haarentwicklung an der Oberlippe und am Kinn.

Röntgenuntersuchung (Dozent Dr. Kienböck): Sella turcica beträchtlich vergrößert, namentlich nach unten und hinten. Die Sattellehne ist nur als schmaler Pfeiler-Schattenstreif sichtbar.

Gewicht 61 Kilo, Temperatur schwankte vom 6.—7. Dezember zwischen 36,2 und 36,7.

Blutbefund:

Hämoglobin nach Sahli 70 %,
Rote Blutkörperchen 4 464 000,
weiße 5900,
neutrophile P. 60,8 %,
Lymphocyten 30,8 %,
große mononukleäre 4 %,
Eosinophile 4 %,
Mastzellen 0,4 %.

Beobachtung XLII: L. K., 17 Jahre alt, Dezember 1909, bisher noch nicht menstruiert, seit Herbst 1906 Kopfschmerzen, Abnahme des Sehvermögens und rasche Körpergewichtszunahme. Bitemporale Hemianopsie. Genitale infantil. Achselhaare wenig entwickelt. Röntgenologisch: Erweiterung der Sella.

Operation durch Hofrat v. Eiselsberg.

Blutbefund Dezember 1909:

Erythrocyten 4 680 000,
Hämoglobin 9,34 g,
Leukocyten 9400, davon
Neutroph. P. 56,3 %,
Lymphoc. 31,3 %,
G. Mono. 7,9 %,
Eos. 3,3 %,
Mastzellen 1,2 %.

Ich stelle sämtliche Beobachtungen mit den hier in diesem Buche ausführlich mitgeteilten Beobachtungen in folgender Tabelle zusammen:

Beobachtung:	Erythroc.	Hämogl.	Leukoc.	Neutroph.	Eos.
„ XXXIX, W. vor der Oper.	4,6 Mill.	7,5 g	5 600		
4 Mon. nach der Operation	5,26 „	8,2 g	7 500		
„ XL, D. $2^{1}/_{4}$ Jahre nach der Operation	4,2 „	9,4 g	8 200	52	4
„ XLI, M. Olga	4,46 „	70 %	5 900	60,8	4
„ XLII, L. K. nach d. Oper.	4,68 „	9,34 g	9 400	56,5	3,3
„ XXXIV, S.	—	75%	8 400	56,1	3,2
ca. 5 Woch. nach d. Oper.	—	—	—	71	1

Beobachtung:	Erythroc.	Hämogl.	Leukoc.	Neutroph.	Eos.
„ XXXXIII, P.	5,0 Mill.	—	10 000	50,1	5,5
„ XLIV, Fr.	4,68 „	—	5 900	64	5,5
„ XXXVIII, Ka.	—	—	6 500	65	7
„ XLV, Gr.	4,8 „	57%	15 000	62	9
später	3,3 „	45%	13 900	58	25
„ XXXVI, Wi. G.	4,6 „	84%	7 800	74,1	0,7

Aus neuerer Zeit liegen Beobachtungen von Borchardt an vier Fällen vor, er fand die roten Blutkörperchen etwas herabgesetzt, die Leukocyten an der unteren Grenze der Norm, die neutrophilen meist stark herabgesetzt, die eosinophilen ziemlich hoch, in einem Falle bis 11,5%.

Fassen wir alle Untersuchungen zusammen, so ergibt sich meist nur leichte Herabsetzung der Erythrocytenzahl oder normale Werte (ev. steigen die Erythrocyten nach der Operation etwas an), hingegen in fast allen Fällen nicht unbeträchtliche Herabsetzung des Hämoglobins; die Leukocytenzahl ist ferner oft vermindert, in einem Falle auch gesteigert. Am wichtigsten ist das Resultat der Differentialzählung der Leukocyten. Fast in allen Fällen ist die Zahl der neutrophilen Zellen relativ stark herabgesetzt, die der mononukleären und besonders der Lymphocyten dementsprechend stark relativ und absolut erhöht. Die eosinophilen Zellen zeigen in manchen Fällen eine beträchtliche Vermehrung. Nach der Operation kann das Leukocytenbild zur Norm zurückkehren (Beobachtung Si., XXXIV). In zwei Fällen (Beobachtung D. und Kl.) fand sich aber auch nach der Operation starke Mononukleose. Auch der Hämoglobingehalt fand sich in diesen Fällen nach der Operation noch stark herabgesetzt. Vielleicht ist die Mononukleose der Ausdruck eines geringen Grades von Status lymphaticus. Der Blutbefund ist im allgemeinen sowohl was Mononukleose als Hämoglobinverarmung anbelangt dem des Myxödems ähnlich.

Auf ein Symptom möchte ich ferner noch ausführlich eingehen, welches bisher bei der Differentialdiagnose nicht genügend berücksichtigt worden ist, es ist dies die Wachstumshemmung. Schon v. Frankl-Hochwart hebt hervor, daß die Fälle von Hypophysentumor ohne Akromegalie in der Jugend fast immer kleine Individuen betreffen. Fast bei allen Fällen, bei denen die Krankheit an der Grenze des Kindes- und Adoleszentenalters eingesetzt hat, ist Zurückbleiben im Wachstum angegeben. Ich führe hier an, was ich aus der Literatur über diesen Gegenstand zusammentragen konnte:

Fall von Berger, Beginn mit 12 Jahren.

Fall 1 von Bychowski: L. K., 17jähriges Mädchen, sehr klein, 132 cm hoch (operiert von v. Eiselsberg, Cyste der Hypophyse).

Fall 2 von Bychowski: Nur kurz beschrieben. Mit 13 Jahren Stillstand des Wachstums, 132 cm hoch.

Fall 2 von Nazari: Bis zum 6.—7. Jahr normale Entwicklung, dann Zurückbleiben im Wachstum, mit 20 Jahren 125 cm hoch.

Fall 1 bei Babonneix und Paisseau. Von 11½ Jahren an Stehenbleiben im Wachstum.

Fall 1 bei Erdheim: 20jährige Frau, „Körper sehr klein".

Fall von Zöllner: 145 cm hohes Individuum.

Fall von Uhthoff: Zwergwuchs mit bitemporaler Hemianopsie.

Fall 1 von Ettore Levi: 20½jähriges Mädchen, vom 10. Jahr an Stillstand im Wachstum, 130 cm hoch, Unterlänge 71 cm, Genitale infantil, Sella turcica bedeutend erweitert.

Fall 1 bei Bartels: 21jähriger Mann, vom 14. Jahr an Stillstand im Wachstum.

Fall 2 bei Bregman und Steinhaus: 7jähriges Mädchen, „relativ klein".

Fall von Mixter und Quacqenbroß: 27jähriger Mann sieht wie 18jährig aus, Vergrößerung der Sella, Operation: Epithel. congen. der Hypophyse mit cystischer Degeneration.

Fall von Kümmel: 23jähriger Mann sieht wie 14jährig aus, keine Fettsucht.

Fall von Leman und van Wart: 24jährige Frau, infantil.

Fall von Bournier: 26jähriger Mann, 125 cm hoch, schon seit dem 8. Jahr Augenstörungen, vom 10. Jahr an Wachstumsstörungen.

Fall von Rennie: Gleichzeitig mit den Erscheinungen des Hypophysentumors Stehenbleiben im Wachstum.

Eigene Beobachtung XXXIII (L.): mit 10 Jahren 131 cm, Stillstand im Wachstum seit zwei Jahren.

Eigene Beobachtung XXXIV (Si.): 16jähriges Mädchen, 145 cm hoch.

Eigene Beobachtung XXXVII (Sch.): Anfangs sehr starkes Wachstum, Stillstand im Wachstum mit 13 Jahren.

Auch die Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis mit Gehirnprozessen, bei denen sekundär eine Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion vermutet werden kann, zeigen die Wachstumshemmung.

Fall von E. Müller:

Fall 1 bei Goldstein: vom fünften Jahr an Stillstand im Wachstum.

Auch Fall 3 bei Goldstein wird als klein bezeichnet. Bei beiden wurde Meningitis serosa diagnostiziert.

Fall 2 bei Neurath: Mit 7 Jahren Scharlach, kurz nachher Stillstand des Wachstums, mit 10 Jahren 109 cm (statt 130), wahrscheinlich Hydrocephalus durch Meningitis (siehe auch später den Fall Fr., Beobachtung XLIV).

Als einen Typus sui generis als hypophysären Zwergwuchs könnte man die folgenden Fälle auffassen.

Fall von Jutaka Kon: Ein 37jähriger „zwerghaft gebauter Mann" (147 cm hoch) konnte schon wegen Schwäche der Augen die Schule nicht besuchen. Hier und da epileptische Anfälle, dickes glänzendes Gesicht, Haut trocken, in letzter Zeit zunehmende geistige Trägheit, keine Behaarung am Mons veneris, am Skrotum und an den Lippen. Genitale völlig infantil. Bei der Autopsie fand sich geringe Hypoplasie der Schilddrüse und ein mächtiger verkalkter Tumor des Infundibulums, der sich histologisch als ein Teratom erwies. Das Teratom dürfte schon seit frühester Jugend bestanden haben, es war „offenbar angeboren".

Der Fall von Benda betraf einen 38jährigen Zwerg. Es fand sich ein haselnußgroßes Teratom der Hypophyse. Der Drüsenrest war atrophisch, das Genitale war infantil. Da es sich hier ebenfalls um ein Teratom handelt, so ist es wahrscheinlich, daß es schon von Jugend auf bestand und an dem Zwergwuchs und der genitalen Dystrophie schuld trägt.

Den Fall von Hutchinson und Woods fassen Breus und Kolisko mit Recht als Chondrodystrophie auf.

In dem Falle von Hagenbach (Sarkom der Hypophyse bei einem 103 cm hohen Individuum) ist, wie der Autor hervorhebt, der Zusammenhang zwischen Wachstumsstörung und Hypophysengeschwulst schwer zu beweisen, da nicht bekannt ist, wann die Tumorbildung einsetzte.

Aschner beschreibt einen Fall von Zwergwuchs, den er als hypophysär auffaßt, — ganz mit Unrecht. Es liegt kein einziges Symptom vor, das bei diesem Fall auf die Hypophyse hinwiese. Ich halte diesen Fall für einen echten Infantilismus.

Der Fall von Hueter, den Aschner heranzieht, ist ganz unsicher. Hueter selbst ist der Ansicht, daß die tuberkulöse Erkrankung der Hypophyse bei der

42jährigen Frau jüngeren Datums ist und daher mit dem Zwergwuchs nichts zu tun hat. Die Geschlechtsorgane waren in diesem Fall gut entwickelt. Das spricht gegen Bestehen der Hypophysenerkrankung seit der Jugend.

Ich habe im Mai 1911 einen Fall beobachtet, der vielleicht in diese Kategorie gehört.

Beobachtung XLIII: M. S. P., 41 Jahre, aus Palästina. Eintritt in die Klinik Mai 1911. Familienanamnese o. B. Der Patient gibt an, daß sein Genitale seit Kindheit immer dieselbe Größe gehabt habe. Trotzdem der Penis winzig klein ist, kommt es doch zu Erektionen. Mit 22 Jahren erster Koitus. Der Koitus wurde bis zum 26. Lebensjahr monatlich mehrere Male ausgeführt. Das Wollustgefühl sei sehr stark, zu einer Ejakulation sei es aber nie gekommen. Auch jetzt kommt es noch bisweilen zu Erektionen, die bisweilen 6—8 Stunden andauern und mit starkem Wollustgefühl verbunden sind. Wir selbst hatten Gelegenheit,eine solche Erektion zu beobachten, der Penis maß dabei ca. 3 cm.

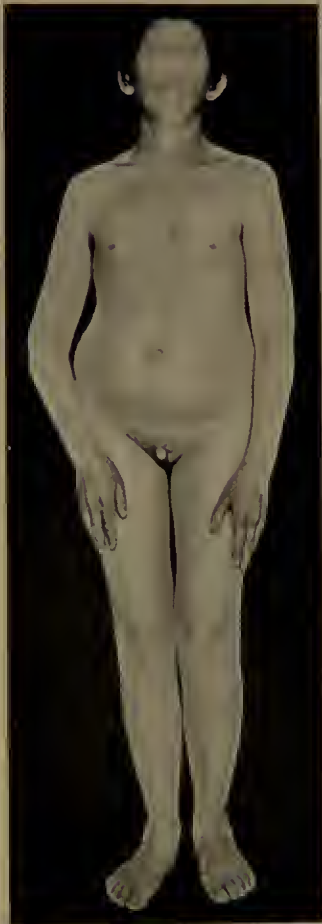


Abb. 57.
Teratom der Hypophyse.

Der Patient leidet seit vier Jahren an heftigem rechtsseitigen Kopfschmerz. Es besteht bei ihm eine leichte rechtsseitige Ptose und eine Parese der Mm. obliquus sup., obliquus inf. und rectus inf. mit Doppelbildern.

Der Patient ist 154 cm hoch, Spannweite 172 cm, Unterlänge 97 cm; er ist ziemlich fett, reichliche Fettauflagerung auf den Hüften und am Mons veneris. Barthaare fehlen vollständig, in den Achselhöhlen und am Mons veneris nur spärliche Behaarung. Der Penis ist winzig, es besteht leichte Hypospadie. Der Hodensack ist ganz klein, beide Hoden kryptorch.

Röntgenuntersuchung: Beide Clivi zugeschärft. Sellaeingang erweitert. Sellaboden nicht wesentlich vertieft.

Untersuchung des Augenhintergrundes: beide Papillen verwaschen, alte Neuritis?

Bluntuntersuchung: Erythrocyten 5 000 000,
Leukocyten 10 000, davon
Hämoglobin 65 %, nach Sahli,
Neutroph. P. 50,1 %,
G. Mono. 15,0 %,
Lymphoc. 24,4 %,
Eos. 0,5 %,
Adrenalin subkut. 0,001, keine Glykosurie.

Ich hielt den Fall anfangs für ein Eunuchoid, bei dem noch eine gewisse Funktion der Generationsdrüse erhalten wäre. Auch die Dimensionierung des Körpers schien mir in diesem Sinne zu sprechen. Gegen reinen Dysgenitalismus spricht aber

1. die Wachstumsstörung (die Eltern des Patienten sind große Leute),
2. die Augenmuskelstörungen, Hirndrucksymptome und die Röntgenuntersuchung.

Da die Genitalstörung schon in frühester Jugend eingesetzt hat, die Augenmuskelstörungen aber erst vor zirka vier Jahren sich allmählich bemerkbar machten, so muß man an einen sich sehr allmählich entwickelnden Hypophysentumor denken. Es könnte dieser ein Teratom sein.

In neuester Zeit hat Sprinzels in der Wiener Gesellschaft der Ärzte einen Fall vorgestellt, den ich wegen des Interesses, das er bietet, genauer anführen will. Es handelt sich um einen 17jährigen jungen Mann. Im dritten Lebensjahr im Anschluß an einen Sturz Krämpfe, wahrscheinlich von tonischem Charakter. Seither großer Durst und Polyurie. Seit dem fünften Lebensjahr angeblich Stillstand im Wachstum, zeitweise Kopfschmerzen, Intelligenz gut

entwickelt, heiteres Temperament. Körperlänge 106 cm, Kopfumfang 52,5, Physiognomie eines reiferen Individuums, Haut weich, glatt, nur an einigen Stellen rauh und schilfrig, trocken, keine Schweißsekretion. Über Brust und Bauch reichlich Fettanhäufung (Mons veneris?) keine Behaarung am Stamm, Stimme kindlich, von den Zähnen gehören einzelne dem Milchgebiß an, Genitale entsprechend einem 6jährigen Knaben (Erektion wurde aber beobachtet), Harnmenge 3500—4000, spezifisches Gewicht 1002—1003, Ossifikationsverhältnisse entsprechend einem 4½jährigen bis 5jährigen Kind. Sella turcica zeigt keine Erscheinungen von Knochendestruktion, „ein Schattenherd in der



Abb. 58. Genitale bei Beob. XLIII.

Sella von oben kommend und die Sella bolzenförmig ausfüllend, eine helle Zone frei lassend", keine Sehstörung. Diagnose: benigner Tumor der Hypophyse oder in der Hypophysengegend, wahrscheinlich Teratom.

Als einen weiteren Fall von hochgradiger Wachstumsstörung, wahrscheinlich durch Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion führe ich folgenden Fall an. Derselbe wird uns später auch bei Besprechung der Dimensionierung des Körpers und der Ossifikationsverhältnisse interessieren.

Beobachtung XLIV: Fall F., 15jährig. Eintritt in die Klinik September 1912. Die Mutter des Patienten gibt an, daß die Geburt normal war, sie kann nicht mit Sicherheit angeben, wann die Wachstumsstörung eingesetzt hat, angeblich soll bis zum achten Jahr Rachitis bestanden haben. Das Kind habe erst sehr spät laufen gelernt. Abdomen war damals aufgetrieben. Jedenfalls muß angenommen werden, daß die Wachstumsstörung sehr weit zurückreicht. Wegen der Fettstühle befragt, gibt die Mutter an, daß diese bestehen, solange sie sich erinnern kann. Mit sechs Jahren Masern. In frühester Jugend soll er viel geschwitzt haben. In der letzten Zeit magerte er ab, fühlte sich sehr schwach; er wurde still und traurig. Er klagt auch über heftigen Schwindel und über Kopfschmerzen. Seit drei Wochen diarrhoische Entleerungen, die ebenfalls fettig aussahen. Die Entwicklung der Intelligenz war anscheinend normal.

Der Knabe mißt 121 cm, die Spannweite beträgt 121 cm, Unterlänge (von der Spina a. s. bis zum Mall. int.) 63 cm. Der Schädel hat die Form eines Turmschädels, der größte Umfang mißt 61½ cm. Die Tubera frontalia springen etwas vor, keine Sattelnase. Die Zähne sind sehr schadhaft, die Schneidezähne mehrfach

gerieft, einzelne Zähne dem Milchgebiß angehörend. Genua valga. Die Gesichtsfarbe ist blaß, die Haut des ganzen Körpers ist weiß, auffallend zart, ganz weiblich. Der Patient ist mager, doch besteht etwas Fettansatz an den Hüften und Nates, in der Unterbauchgegend und etwas deutlicher am Mons veneris. Kein Rosenkranz, keine Verkrümmung der Extremitäten. Keine Drüsen fühlbar. Befund über den Lungen normal. Die Herztöne sind rein, nach mehrmaligem Aufsitzen Extrasystolen. Die Untersuchung mit dem Elektrokardiographen ergibt komplette Dissoziation.

Die Entwicklung des Genitales ist hochgradig zurückgeblieben, der Penis sehr klein, Vorhaut stark entwickelt. Die Leistenkanäle für zwei Finger durchgängig, die Hoden liegen im Leistenkanal und treten nur bei starkem Husten etwas herunter. Sie sind ca. bohnengroß und sehr weich, die Nebenhoden kaum abgrenzbar. Die Behaarung am Stamm und am Genitale fehlt vollständig.



Abb. 59.

Wassermannsche Reaktion negativ. Alimentäre Glykosurie (200 g. D) negativ.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 4 800 000,
Hämoglobin 45%,
Leukocyten 5900, davon
Neutroph. P. 64 %,
Lymphoc. 25 %,
Gr. Mono. 4½ %,
Eos. 5½ %,
Mastzellen 1 %.

Die Augenuntersuchung ergibt etwas prominente Bulbi, schiefe Lidspalten, Pupillen weit, Optici blaß, scharf begrenzt, Gefäße besonders die Venen und die peripheren und makulären Äste beträchtlich geschlängelt, ohne Erweiterung, alte Neuritis? (Dozent Ulbrich.)

Röntgenuntersuchung: Schädel auffallend groß und hoch (Hydrocephal), Sella von normalen Dimensionen, nur im Eingang etwas erweitert, ihre Konturen erhalten, die Erweiterung des Sellaeinganges dürfte nur eine Teilerscheinung der hydrocephalen Schädelausdehnung sein (Dozent Schüller).

Die Untersuchung des resp. Gaswechsels (Dr. Bernstein) ergibt:

CO_2-Ausscheidung: 5,14 } Mittel aus drei gutstim-
O_2-Verbrauch: 6,11 } menden Untersuchungen.

Die Temperatur ist sehr tief eingestellt, gewöhnlich zwischen 36 und 36,4.

Injektion von 4 ccm Pit. gland. intramuskulär: nur leichte Temperatursteigerung bis 37.

6. XI. Injektion von 5 ccm Pit. gland. intramuskulär vormittags 9 Uhr: Nachmittag Anstieg der Temperatur bis 38,5 (4 Uhr). Um 8 Uhr noch 38. Am anderen Morgen Temperatur wieder 36,2, keine subjektiven Erscheinungen.

Die Untersuchung des Gaswechsels nach der Injektion zeigt ein sehr starkes Absinken der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffverbrauchs. Dabei beträchtliches Ansteigen des respiratorischen Quotienten.

Wiederholung des Versuchs am 13. XI. mit 5 ccm Pit. gland (intramuskulär), wieder Temperatursteigerung bis über 38° C.

Die Harnmengen schwanken zwischen 2000 und 4000. Das spezifische Gewicht schwankt dementsprechend zwischen 1010 und 1006, nur selten 1010 überschreitend.

Im Anfang mehrere Stuhlgänge täglich, später dann nur ein bis zwei. Die Stühle sind mehr oder weniger breiig, weißlich, fettglänzend, mikroskopisch massenhaft Seifen-Fettsäurenadeln und Neutralfett.

Appetit und Allgemeinbefinden heben sich rasch, rascher Anstieg des Körpergewichts von 24 kg bis 32½ kg im Verlauf von fünf Wochen, dabei deutliches Hervortreten der abnormen Fettverteilung an Nates, Mons veneris etc.

Die Intelligenz des Knaben ist ziemlich gut entwickelt. Temperament ist heiter. Die Klagen über Kopfschmerzen sind geringer.

Die Röntgenuntersuchung des Handskelettes ergibt hochgradige Entwick-



Abb. 60. Sella turcica bei Beob. XLIV.



Abb. 61. Röntgenogramm der Hand von Beob. XLIV.



Abb. 62. Röntgenogramm der Hand eines gleichalterigen normal entwickelten Knaben.

lungsstörung der Ossifikation. Die Entwicklung der Knochenkerne entspricht ungefähr der bei einem 8—9jährigen Knaben.

Es handelt sich in diesem Fall um einen chronischen Hydrocephalus, der anscheinend seit frühester Jugend durch Druck auf den Sellaeingang zur Störung der Hypophysenfunktion führt. Für letzteres spricht: 1. Die Wachstumsstörung, die Störung der Ossifikation und Dentition. 2. Die Genitaldystrophie mit der typischen Fettsucht. 3. Vielleicht die „Thermoreaktion". Ob hier eine Herabsetzung des Stoffwechsels besteht, ist nicht zu entscheiden, da uns Vergleichswerte bei entsprechend großen und schweren Individuen nicht zur Verfügung stehen; sie ist allerdings sehr unwahrscheinlich. Das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels paßt ebenfalls zu der Diagnose, ebenso die Blutuntersuchung, endlich die Hypothermie und der leichte Grad von Polyurie.

Über die Dimensionierung des Skeletts und über die Ossifikationsverhältnisse liegen bisher fast keine Angaben in der Literatur vor. Beim Studium meiner Fälle habe ich einige Beobachtungen gemacht, die mir für die Differentialdiagnose der hypophysären Dystrophie gegenüber der primär genitellen wichtig zu sein scheinen.

Die Dimensionierung ist manchmal mehr eine infantile, manchmal mehr eine eunuchoide, d. h. die Unterlänge überragt in letzterem Fall die Oberlänge deutlich. Bei einem Falle von Ettore Levi betrug die Gesamtlänge 130, die Unterlänge 71 cm. Bei meinem Falle L., Beobachtung XXXIII betrug die Gesamtlänge 131, die Distanz von der Spina a. s. zum Malleolus int. 69 cm, auch im Falle Si., Beobachtung XXXIV ist die Unterlänge nicht wesentlich größer als die Oberlänge. Ganz infantil sind die Dimensionen im Falle Fr., Beobachtung XLIV. Hingegen überragt im Falle Sch., Beobachtung XXXVII die Unterlänge wieder deutlich die Oberlänge, ebenso auch im Fall P., Beobachtung XXXXIII. Es scheint mir, daß hier zwei Faktoren im entgegengesetzten Sinn wirken. Der eine ist die Genitalstörung. Diese macht Hochwuchs und Überragen der Unterlänge über die Oberlänge, der andere ist die Wachstumsstörung, bedingt durch den Ausfall der Hypophysenfunktion. Je nachdem der eine oder der andere Faktor stärker hervortritt, nähert sich die Dimensionierung mehr der eunuchoiden oder mehr der infantilen. Bei den schweren Fällen ist sie wohl meist infantil[1]).

In den Ossifikationsverhältnissen besteht ein deutlicher Untersehied zwischen der hypophysären Dystrophie und dem Eunuchoidismus. Wie wir später sehen werden, ist bei letzterem nur der Epiphysenschluß gestört, die Entwicklung der Knochenkerne aber, soweit die bisherigen Beobachtungen reichen, nicht wesentlich verzögert. Dafür ist aber die Verzögerung des Schlusses gewisser Epyphysenfugen eine sehr hochgradige und bis in das späte Alter andauernd.

Betrachten wir nun die Fälle mit hypophysärer Dystrophie. Der Fall W., Beobachtung XXXIX (mitgeteilt von v. Frankl-Hochwart und v. Eiselsberg) war, als ich ihn untersuchte, 27½ Jahre alt. Die ersten Symptome hatten mit 19 Jahren eingesetzt, die Ossifikationsverhältnisse waren vollständig normal. Bei einem so spät einsetzenden Eunuchoidismus wären gewisse Epyphysenfugen noch offen geblieben und es wäre sicher noch ein Weiterwachsen um einige Centimeter erfolgt. Im Falle L., Beobachtung XXXIII und im Falle Si., Beobachtung XXXIV entsprachen die Ossifikationsverhältnisse annähernd der Norm.

Ganz anders liegen die Verhältnisse in den Fällen mit früh einsetzender schwerer Wachstumsstörung. Im Falle Fr., Beobachtung XXXXIV entspricht die Entwicklung der Knochenkerne nicht der eines 15jährigen, sondern der

[1]) Ich verweise auf die Ausführungen im X. und XII. Kapitel.

eines 8—9jährigen Knaben. Ich verweise auf das Röntgenogramm dieses Falles neben dem eines normalen 15jährigen gleichalterigen Knaben. (Abb. 61 u. 62.)

Es gleicht also die Wachstumsstörung in solchen Fällen der beim Hypothyreoidismus. Aus der Literatur kann ich den Fall von Bournier heranziehen, der zeigt, daß bei hohen Graden von Wachstumsstörung auch der Epiphysenschluß gewisser Epiphysen stark verzögert ist. Bei dem 26jährigen Patienten waren die proximalen Epiphysen der Phalangen und des Metakarpus 1 und die distalen von Ulna und Radius noch offen. Endlich den von Sprinzel mitgeteilten Fall, bei dem die Ossifikation noch stärker zurückgeblieben war als in meinem Falle Fr.

Aus alledem scheint hervorzugehen, daß die Ossifikationsstörung bei leichten Graden der hypophysären Dystrophie nicht sehr ausgesprochen ist, bei schweren Graden aber in gleicher Weise das Auftreten der Knochenkerne und den Epiphysenschluß betrifft, während beim reinen Eunuchoidismus in erster Linie der Epiphysenschluß beteiligt ist, diese Störung aber bis in das höhere Alter andauert.

Zu den eben geschilderten Erscheinungen gesellt sich noch je nach dem Prozeß, welcher die Hypophyse schädigt, eine Reihe mannigfaltiger Symptome. Am häufigsten sind es Tumorsymptome, wie man sie bei Tumoren der mittleren Schädelgrube anzutreffen pflegt. Sehr häufig ist Kopfschmerz, der meist nicht genau lokalisiert ist, ferner Sehstörungen (bilaterale Hemianopsie oder einfache Amblyopie und Amaurose, genuine Atrophie, nicht selten auch Stauungspapille). Zuerst tritt bilaterale Hemianopsie für Farben auf, später erst für weiß; in ganz seltenen Fällen kann es durch Zerstörung eines Tractus opticus durch die Geschwulst auch zu homonymer Hemianopsie kommen (ein Fall von O. Hirsch), ferner Schwindel, Schlafsucht, häufiges Gähnen (nachts aber wenig Schlaf), Apathie, ev. psychische Störungen, bisweilen auch Ausfluß von Cerebrospinalflüssigkeit aus der Nase. Dazu kommen Augenmuskelparesen, Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen, Erbrechen, Erscheinungen eines Hydrocephalus, doppelseitige klonische Zuckungen, ev. Paresen der Extremitäten. Durch Hereinwachsen des Tumors in die Orbita kann auch Exophthalmus auftreten (Fall von Pechkranz).

Je nach der Natur des Prozesses ergibt die Röntgenuntersuchung Erweiterung des Sellaeingangs mit Destruktion der Processus clinoidei ev. mit Vertiefung des Sellabodens (besonders bei den Hypophysengangstumoren), hingegen bei extrasellären Prozessen Zuschärfung der Processus clinoidei und erst später Destruktion derselben (Erdheim und Schüller), Vertiefung der Impressiones digitatae, bei jugendlichen Individuen ev. Vergrößerung des Schädels und wesentliche Verdünnung seiner knöchernen Wände.

Bemerkenswert sind endlich gewisse Veränderungen der Psyche. v. Frankl-Hochwart hebt hervor, daß diese Patienten eine merkwürdige Ruhe und Resigniertheit und ein trotz der bestehenden Kopfschmerzen oft heiteres Temperament zeigen. Bei den jugendlichen Individuen kontrastiert jedenfalls das heitere Temperament (Fall Fr., Beobachtung XLIV und Fall v. Sprinzels) stark mit der Stupidität und Morosität der kindlichen Hypothyreose. In manchen Fällen von hypophysärer Dystrophie kann es allerdings auch zu einem recht beträchtlichen Grad von Teilnahmslosigkeit kommen, die dann ev. durch die Operation einer wesentlichen Besserung zugänglich ist (vgl. Fall Si., Beobachtung XXXIV). Hier und da kommt es auch zu mehr oder weniger ausgesprochenen Psychosen. Endlich sei erwähnt, daß auch die hypophyseopriven Hunde eigenartige psychische Veränderungen zeigen.

Die pathologisch-anatomischen Befunde, die bei diesem Syndrom gefunden wurden, sind äußerst mannigfaltig. Vor allem sind es Tumoren der Hypophyse selbst; eine ausführliche Zusammenstellung der Hypophysentumoren ohne Akromegalie findet sich bei Kollarits, ferner bei v. Frankl-Hochwart.

v. Frankl-Hochwart hat 97 Fälle von Tumoren der Hypophyse (ohne Akromegalie) zusammengestellt. Darunter sind 12 Karzinome, 13 Adenome[1]), 9 Strumen und 27 Sarkome. Unter den Karzinomen sind besonders bemerkenswert die Hypophysengangs-Plattenepithelkarzinome, welche Erdheim beschrieb. Diese gehen von Plattenepithelhaufen aus, welche in dem vom glandulären Vorderlappen sich in den Hypophysenstiel erstreckenden Fortsatz liegen und als Reste des Hypophysenganges versprengte Keime des Mundektoderms darstellen. (Siehe Abbildung 30 und 32.)

Histologisch bestehen sie aus dicht nebeneinander stehenden Epithelnestern und konzentrischen Schichtungskugeln. Erdheim vergleicht sie den Adamantinomen, welche aus Resten der Zahnanlage also ebenfalls aus versprengten Keimen des Mundektoderms entstehen. Es ist leicht einzusehen, daß die Hypophysengangsgeschwülste meist zuerst zu einer Erweiterung des Sellaeingangs führen.

Die glanduläre Hypophyse kann dann, wie in dem Falle von Bregman und Steinhaus, makroskopisch normal aussehen.

Weiterhin sind nach v. Frankl-Hochwart beobachtet worden: 15 Cysten, darunter der interessante Fall L. K., der von v. Eiselsberg operiert und genauer von Bychowski beschrieben wurde. Ferner ein vaskulärer Tumor unbestimmter Natur, 3 Gliome, 2 Teratome, 7 Tuberkel, 3 Gummen, je ein Steatom, Chondrom und Fibrom.

Neuerdings hat Marañón einen Fall von Cyste der Hypophyse mitgeteilt, der für die Pathogenese der hypophysären Dystrophie wichtig ist. Es handelte sich um einen zirka 40jährigen Mann mit typischer Dystrophie. Makroskopisch war die Hypophyse anscheinend normal, bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich mehr als drei Viertel des drüsigen Teiles durch einen alten hämorrhagischen Herd zerstört.

Ich teile hier einen weiteren Fall mit, den ich vor kurzem beobachtet habe.

Beobachtung XLV: J. G., 55jährig, Schneider. Eintritt in die Klinik am 30. V. 1912. Anamnese teilweise von der Frau. Bis vor 10 Jahren ganz gesund. Damals starke Schmerzen in der Stirngegend, Schwindelanfälle und Erbrechen. Kam dadurch stark herunter, auch bestand hohes Fieber. Er mußte sechs Monate das Bett hüten, dann konnte er wieder seinem Berufe nachgehen, doch war seit jener Zeit die Libido hochgradig geschwächt und verschwand endlich ganz. Auch vollständige Impotenz stellte sich ein. Die Achselhaare sind allmählich ausgefallen. Seither sind die Schwindelanfälle seltener geworden. Im Laufe des Jahres 1910 entwickelte sich allmählich eine Schwellung der Schilddrüse und leichte Heiserkeit. Sonst bestanden keine Beschwerden. Dezember 1911 Influenza. War 6—7 Wochen bettlägerig, nachher heftige blitzartige Schmerzen in den Unterschenkeln und Ameisenlaufen daselbst. Auch waren die Beine druckschmerzhaft. Vor fünf Wochen angeblich plötzlich ein tonischer Krampf in der rechten Hand und dann auch in der linken Hand.

Hochgradig abgemagertes kachektisches Individuum. Haut blaß, trocken, schilfernd, die sichtbaren Schleimhäute blaß. Patient ist oft nicht recht besinnlich, rechte Pupille weiter wie linke. Reaktion etwas träge. Augenhintergrund normal. Der Mittellappen der Schilddrüse apfelgroß, ziemlich hart, sich substernal fortsetzend, wie sich auch röntgenologisch nachweisen läßt. Halsumfang 44½ cm. Stimme leicht schetternd. Chvostek I positiv. Elektrische Erregbarkeit normal.

Blutdruck (nach Gärtner) 90.

---

[1]) Daß nicht jedes Adenom eine gesteigerte Funktion haben und zur Akromegalie führen muß, habe ich schon früher besprochen.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 4 800 000,
Hämoglobin (Sahli) 57 %,
Leukocyten 15 000, davon
Neutroph. P. 62 %,
Lymphoc. 19 %,
Gr. Mono. 10 %,
Eos. 9 %.

Pirquetsche Reaktion negativ. Patellarreflexe schwach. Hyperästhesie an beiden unteren Extremitäten. Nervenstämme leicht druckschmerzhaft. Besondere Hyperästhesie der Fußsohlen. Die Achselhaare fehlen vollständig. Schnurrbarthaare vorhanden, Backenbart fehlt fast vollständig. Behaarung am Körper fehlt mit Ausnahme der Schamhaare, die noch ziemlich reichlich vorhanden sind. Am Perineum fehlen die Haare vollständig. Der ganze Körper ist extrem mager, nur am Mons veneris findet sich noch ein Fettwulst angedeutet. Der Penis ist auffallend klein, die beiden Testikel sind weich, auch auffallend klein, Prostata kaum tastbar. Brustwarzen ganz verkümmert.

Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergab bedeutende Vergrößerung der Sella turcica auf Zweikronenstückgröße. Sellaeingang anscheinend intakt.

Alimentäre Glykosurie (200 g D) negativ.

Blutzucker 0,081 %.

Rasch zunehmende Kachexie, Entwicklung einer Pneumonie, die zu Temperatursteigerungen führt. Kernigsches Symptom wird positiv, Lumbalpunktion negativ. Am 5. VII. ergibt die Blutuntersuchung:

Erythrocyten 3 300 000,
Hämoglobin (nach Sahli) 45 %,
Leukocyten 13 900, davon
Neutroph. 58 %,
Lymphoc. und g. Mononukl. 17 %,
Eos. 25 %,

Die Struma nimmt zusehends bedeutend an Umfang ab, so daß am 1. VII. der Umfang des Halses nur noch 39 cm beträgt.

Exitus am 23. VII.

Obduktionsbefund (Assistent Erdheim): Haselnußgroße Cyste der Hypophyse mit hochgradiger Druckatrophie des Hypophysenparenchyms und Erweiterung der Sella turcica. Der Hypophysenstiel und die Gehirnbasis unverändert. Das Operculum sellae tief eingezogen. Hirnhernien mit Usur der Tabula vitrea im Bereich der hinteren und mittleren Schädelgrube. Die Windungen jedoch nicht abgeplattet. Wuchernde Struma (Langhans) vom Schilddrüsenmittellappen ausgehend mit weitgehender Druckatrophie des eigentlichen Schilddrüsenparenchyms. Die Thymus klein, fettreich, die Nebennieren hochgradig atrophisch, wobei die Atrophie ausschließlich die Rinde betrifft, während die Marksubstanz reichlich entwickelt ist. Atrophie der Hoden, hochgradiger allgemeiner Marasmus, hochgradige senile Atrophie des Ober- und Unterkiefers bei fast vollständigem Mangel der Zähne. Lobulärpneumonie etc., etc.

Die mikroskopische Untersuchung eines in sagittaler Richtung angelegten Schnittes der Hypophyse, die ich Herrn Kollegen Erdheim verdanke, ergab folgendes: Die Hypophyse ist zentral von einer einkammerigen, glattwandigen Cyste eingenommen, die von einem teils homogenen, teils fadig geronnenen Inhalt erfüllt ist. Die Cyste weist zum größten Teil keinerlei Epithelauskleidung auf; nur ausnahmsweise begegnet man auf kurze Strecken einem einschichtigen Lager von Epithelzellen. Das die Cyste umgebende Gewebe ist ½ mm dick und stellt das hochgradig druckatrophische, stark fibröse Drüsengewebe der Hypophyse dar. Dieses findet nach außen seinen Abschluß durch die fibröse Hypophysenkapsel.

Die mikroskopische Untersuchung eines Schilddrüsenstückes ergab einen scharf begrenzten, gutartigen epithelialen Tumor mit zahlreichen kolloiderfüllten Hohlräumen, die durch rein epitheliale Septen voneinander abgegrenzt sind.

Sicher ist in diesem Falle eine seit ca. 10 Jahren bestehende starke funktionelle Beeinträchtigung der Hypophyse mit allmählich zunehmender hochgradiger Kachexie. Die Krankheit wurde durch einen nicht näher definierbaren infektiösen Prozeß eingeleitet. Vielleicht hat dieser auch die Hypophyse ergriffen und zur Cystenbildung Anlaß gegeben. Jedenfalls finden wir seit

jener Zeit eine Störung der germinativen Funktion, allmähliche teilweise Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, leichte Atrophie des genitellen Hilfsapparates, besonders der Prostata. Vielleicht hat die hochgradige Atrophie der Nebennierenrinde an dieser Rückbildung des Genitales und der sekundären Geschlechtscharaktere mit Anteil.

Bemerkenswert ist in diesem Fall auch die ungemein rasche Verkleinerung der Struma. Diese war anfangs so hart, daß wir ursprünglich an einen malignen Prozeß dachten.

Viel zitiert ist der Fall von Madelung. Es handelte sich um ein 9jähriges Mädchen. Im Alter von sechs Jahren Schußverletzung mit einem Flobertgewehr. Das Mädchen ist geistig zurückgeblieben, sehr ruhig. Bedeutende Adipositas, die erst nach der Verletzung sich entwickelte (die Patientin war damals fünf Monate bettlägerig). Die Kugel war vom linken Auge in die Sella turcica gedrungen, leichtes Nachschleppen des linken Beines und Schwäche des linken Armes.

Außer diesen von der Hypophyse aus sich entwickelnden Tumoren gibt es, wie schon früher erwähnt, noch zahlreiche andere Prozesse in der Umgebung der Hypophyse, welche bei solchen Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis gefunden wurden. Hierher gehören Tumoren, welche von den Hirnhäuten oder vom Knochen ausgehen, oder Hirntumoren. Überhaupt können alle möglichen Hirnprozesse zu Genitalstörungen und Adipositas führen, wofern sie nur anscheinend eine Drucksteigerung im dritten Ventrikel hervorrufen. Schon 1855 berichtete Fr. König von einem Fall, der mir hierher zu gehören scheint. Es handelte sich um ein 18jähriges Mädchen mit unentwickeltem Genitale; sie hatte nie menstruiert. Das Sehvermögen war gestört. Der Kopf war sehr groß. Es fand sich Hydrops aller Ventrikel und Atrophie der Sehnerven, im Kleinhirn links ein Echinokokkus. Der Fall wurde wegen der mangelhaften Verknöcherung des Beckens von A. Paltauf dem echten Zwergwuchs zugerechnet. Die erste genaue Beschreibung solcher Fälle verdanken wir E. Müller, nachdem Axenfeldt bereits 1903 darauf hingewiesen hatte, daß Geschwülste an der Hirnbasis schon im Beginn der Erkrankung dauernde Amenorrhoe erzeugen können. In manchen von den Müllerschen Fällen entwickelte sich auch ausgesprochene Fettsucht. Es handelte sich in den beiden autoptischen Fällen um einen Kleinhirntumor resp. um einen Tumor des Okzipitallappens. In den drei nur klinisch beobachteten Fällen handelte es sich wahrscheinlich um sekundären Ventrikelhydrops bei Hirntumoren.

Marinesco und Goldstein beschrieben zwei Fälle von Hydrocephalus mit Genitalhypoplasie und Fettsucht (keine Autopsie!). Sie waren von kleiner Statur wie die Fälle von E. Müller. Neurath berichtet ferner über Fälle von Hydrocephalus mit Fettsucht bei Kindern. Die Genitalstörung war nicht immer deutlich. Man wird aber bedenken müssen, daß bei Kindern die Genitalstörung in einem früheren Alter nicht so sehr hervortreten wird wie bei Adoleszenten. Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur habe ich überhaupt den Eindruck gewonnen, daß bei den leichteren Graden der Hypophyseninsuffizienz sich zuerst die Fettsucht stärker entwickelt.

Auch Fall 2 und Fall 3 von Babonneix und Paisseau gehören der eben besprochenen Gruppe an. Im Fall 2 hatte sich wie im Fall 1 von Neurath der Hydrocephalus nach Scharlach entwickelt.

Pathogenese. Die Anschauungen über die Pathogenese des geschilderten Krankheitsbildes resp. über die Rolle, welche die Hypophyse dabei spielt, gehen noch weit auseinander. Wenn wir auch heute alle dem Krankheitsbilde zugehörigen Erscheinungen noch nicht in befriedigender Weise zu deuten imstande sind, so glaube ich doch, daß uns die neuesten Resultate der pathologischen

Physiologie und die sich immer wieder aufdrängenden Analogien mit den besser bekannten Erkrankungen der Schilddrüse eine wertvolle Richtschnur geben. Betrachten wir zuerst die Resultate der pathologischen Physiologie. Die schwere Zugänglichkeit des Organs und die unmittelbare Nachbarschaft lebenswichtiger Zentren hat das experimentelle Studium der Ausfallserscheinungen des Hypophysenapparates außerordentlich erschwert. Erst die letzten Jahre haben hierin einigermaßen Klarheit gebracht. Ich muß mich hier darauf beschränken, die wichtigsten Ergebnisse in Kürze anzugeben. Paulesco ist zuerst die vollständige Exstirpation des ganzen Hypophysenapparates gelungen. Er und Cushing benützten die Methode der Trepanation und Beiseitedrängung der Großhirnhemisphären. Beide Autoren kommen zu dem Resultat, daß die vollkommene Exstirpation des ganzen Hypophysenapparates bei Hunden unter Temperatur- und Blutdruckabfall, Pulsverlangsamung, zunehmender Apathie und tiefem Koma zum Tod führt, und schlossen daraus, daß die Hypophyse ein lebenswichtiges Organ sei und zwar sei der drüsige Vorderlappen der lebenswichtige Teil, da die vollständige Exstirpation desselben allein zu den geschilderten Erscheinungen führe, während Totalexstirpation des Hinterlappens nach Cushing in einzelnen Fällen Konvulsionen und sexuelle Übererregung hervorrufe, meist aber ohne besondere Wirkung sei. B. Aschner hingegen vertritt auf Grund seiner sehr schönen Experimente die Ansicht, daß der geschilderte tödliche Ausgang auf einer Verletzung des Tuber cinereum beruhe. Aschner verwendet die bukkale Methode und findet tödliches Koma bei Verletzung des Tuber cinereum und Eröffnung des dritten Ventrikels. Bei weniger schweren Verletzungen oder bei Wundinfektion kommt es zum Auftreten der sogenannten hypophyseopriven Kachexie (starker Temperaturabfall, Apathie, Anorexie, Polyurie, ev. Glykosurie, ferner Adynamie, Schreien der Versuchstiere, tonische und klonische Zuckungen und Exitus). Findet hingegen die Exstirpation der Hypophyse ohne Verletzung des Hypophysenstieles statt, so bleiben die geschilderten Erscheinungen aus, die Tiere sind wenige Stunden nach der Operation wieder vollkommen munter und bleiben am Leben. Hingegen entwickelt sich besonders bei jugendlichen Tieren ein Zustand, der dem geschilderten Krankheitsbild der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis in den wichtigsten Zügen gleicht. Die Tiere werden fett, sie bleiben im Wachstum beträchtlich zurück, die Dentition und Ossifikation ist stark verzögert, die Epiphysenfugen können ganz offen bleiben, die kindlichen Proportionen bleiben erhalten, auch epidermoidale Gebilde wie Haare, Krallen zeigen Entwicklungsstörung. Das Genitale bleibt hochgradig infantil, die Spermatogenese ist äußerst spärlich, der Geschlechtstrieb hochgradig herabgesetzt, bei weiblichen Tieren ist die Brunst stark abgeschwächt, Gravidität tritt niemals ein. Die Untersuchung des Stoffwechsels solcher Tiere ergab große Ähnlichkeit mit den Veränderungen, die Eppinger, Rudinger und ich bei schilddrüsenlosen Tieren gefunden haben. Der Hungereiweißumsatz ist stark reduziert. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins ist herabgesetzt, dazu kommt noch Verlangsamung der Pulszahl und der Atmung, Herabsetzung der Körpertemperatur und eine beträchtliche Herabsetzung der Kalorienproduktion. Bendict und Homans haben die Herabsetzung der Kohlensäureproduktion, Aschner und Porges auch den Minderverbrauch von Sauerstoff bei solchen Tieren nachgewiesen. Die geschilderten Veränderungen müssen auf die Exstirpation der glandulären Hypophyse bezogen werden, da Exstirpation des Hinterlappens allein keine wesentlichen Veränderungen hervorruft. Die Spuren des Epithelsaumes der Pars intermedia, die am Hypophysenstiel zurückbleiben müssen, wenn dieser nicht geschädigt werden soll, dürften wohl, wie Aschner annimmt, nicht in Betracht kommen.

Es ist wohl kaum notwendig, die große Ähnlichkeit dieses durch Exstirpation des Hypophysenapparates erzeugten Symptomenkomplexes mit der hypophysären Dystrophie im Detail auszuführen. Trotzdem muß ich auf die einzelnen Symptome und ihre Beziehung zur Hypophyse noch eingehen, da die Anschauungen gerade über diesen Punkt noch weit voneinander abweichen. Dabei wird unsere Aufmerksamkeit besonders darauf gerichtet sein müssen, daß wie bei der Akromegalie die auf dem Hypophysenausfall beruhenden Kardinalsymptome von den Begleitsymptomen, die durch den Druck des wachsenden Tumors auf die Nachbarorgane resp. auf ev. Miterkrankung anderer Blutdrüsen beruhen, getrennt werden.

Die Ansicht der meisten Autoren geht heute dahin, daß die hypophysäre Dystrophie mit ihren beiden Kardinalsymptomen — der Genitalstörung und der Fettsucht — auf einem Funktionsausfall resp. auf einer Funktionsverminderung der Hypophyse beruhe (v. Noorden, Fettsucht, 2. Aufl.). Die Beziehung dieser beiden Symptome zur Hypophyse ist aber angezweifelt worden. Erdheim nahm an, daß der aus der Sella herauswachsende Tumor durch Druck auf ein noch unbekanntes Zentrum in der Gehirnbasis die Fettsucht veranlasse. Erdheim wurde zu dieser Vorstellung durch die Beobachtung geführt, daß auch extrasellär sitzende Tumoren zu Fettsucht führen können. Unter jenen Autoren, welche die Fettsucht direkt auf dem Funktionsausfall der Hypophyse beruhen lassen, sind wieder die Meinungen in der Frage, ob der Funktionsausfall des nervösen oder der des glandulären Lappens daran schuld sei, geteilt. Für die Bedeutung des nervösen Lappens ist besonders B. Fischer eingetreten. Als Hauptargument führt Fischer an, daß die Genitalstörung auch zu den Frühsymptomen der Akrogemalie gehöre. Hier würde sie durch den Druck auf den nervösen Lappen erzeugt. Auch Cushing, der früher gemeinsam mit Crowe und Homans die Fettsucht mit der glandulären Hypophyse in Beziehung gebracht hat, tritt neuerdings mit Goetsch und Jacobsohn für die Bedeutung des Hinterlappens ein. Eine andere viel diskutierte Frage endlich ist die, ob die Fettsucht direkt durch die Funktionsänderung der Hypophyse oder sekundär durch die Funktionsstörung der Keimdrüsen erzeugt werde. In neuester Zeit nimmt B. Aschner die Erdheimsche Hypothese wieder auf und tritt für ein trophisches Zentrum an der Hirnbasis ein, dessen Funktion durch den Druck der wachsenden Geschwulst gestört werde. Er begründet seine Ansicht damit, daß bei erwachsenen Tieren die totale Exstirpation der Hypophyse niemals zu einem stärkeren Grad von Fettsucht und auch nicht zu so deutlich ausgesprochenen Genitalstörungen wie bei jugendlichen Individuen führe. Der Erfolg der Operation bei Hypophysentumoren bei Menschen beruhe, soweit er Verminderung der Fettsucht und Besserung der Genitalfunktion betreffe, auf Druckentlastung der Regio hypothalamica. Eine besonders starke Stütze seiner Anschauung sieht Aschner in neuerdings veröffentlichten Versuchen, durch die es gelang, durch Verletzung der Regio hypothalamica starke trophische Störungen der Keimdrüsen zu erzeugen. Demgegenüber erklärt schon E. Müller es für wahrscheinlich, daß die trophischen Störungen bei Prozessen der Schädelbasis auf Rechnung der Kompression der Hypophyse zu setzen seien, da er bei Hirntumoren ohne Hydrocephalus, die die Hypophyse nicht in Mitleidenschaft gezogen hatten, Dystrophie und Keimdrüsenstörung vermißte. Auch Marinesco und Goldstein neigen zu dieser Ansicht. v. Noorden faßt die Fettsucht als eine thyreogene (durch sekundäre Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion) auf. Endlich wurde auch hier wie bei der Akromegalie der Versuch gemacht, eine primäre Störung der Keimdrüsen in den Vordergrund zu stellen (Schüller, Tandler und Grosz). Novak hingegen ist der Ansicht, daß die Operationsresultate, die eine Besserung der Genitalfunktion ohne wesentliche Beeinflussung der Fettsucht ergaben, gegen die Ab-

hängigkeit der Obesitas von der Genitalstörung sprechen. Man sieht: beinahe quot capita, tot sententiae.

Ich werde zuerst die Genitalstörung besprechen, da ich der Ansicht bin, daß die Fettsucht ihr eigentliches Gepräge durch die Genitalstörung bekommt. Es muß hier vorerst nochmal betont werden, daß die Genitalstörung bei der hypophysären Dystrophie durchaus nicht mit der bei der Akromegalie identisch ist, wie dies früher allgemein angenommen wurde und in neuerer Zeit noch von B. Fischer, Cushing, neuerdings auch von Biedl vertreten wird. Wir finden im Gegenteil, daß die Genitalstörung bei der Akromegalie im Beginn der Erkrankung der bei der hypophysären Dystrophie geradezu entgegengesetzt ist, und sich auch späterhin von ihr wesentlich unterscheidet. Bei der Akromegalie findet sich ev. zuerst Steigerung der generativen Funktion, jedenfalls aber immer stärkere Betonung der Funktion der interstitiellen Drüse oder wenigstens kein Zeichen einer Störung. Abgesehen von verschwindend seltenen Ausnahmen dauert dieser Zustand bis weit in die Krankheit hinein. Demgegenüber finden wir bei der hypophysären Dystrophie von vornherein neben der Störung in der Funktion der Generationsdrüse Störung der interstitiellen Drüse. Diese ist nun meist um so ausgeprägter, je jünger das Individuum ist, bei dem der krankhafte Prozeß einsetzt. Die Fälle mit Beginn der Erkrankung im späteren Alter sind überhaupt selten. Bei diesen tritt die Störung der generativen Funktion meist deutlicher hervor als die der interstitiellen Drüse, ja es hat den Anschein, als ob eine Rückbildung der einmal voll entwickelten sekundären Geschlechtscharaktere erst dann recht deutlich wird, wenn noch atrophische Prozesse in anderen Blutdrüsen anscheinend besonders in der Nebennierenrinde hinzukommen, wie sich dies in dem von mir mitgeteilten Fall (Beobachtung XLV) fand. Hier dürften wohl alle Übergänge zu der multiplen Blutdrüsensklerose mit ihrem ausgesprochenen Späteunuchoidismus vorkommen. Aschner betont, daß sich die Störungen der Keimdrüsenfunktion im Tierexperiment vollkommen ausgesprochen nur dann finden, wenn die Exstirpation der Hypophyse bei noch in Entwicklung begriffenen Tieren vorgenommen wird. Es scheint mir hierin aber kein Gegensatz, sondern vielmehr nur eine Übereinstimmung mit den in der menschlichen Pathologie gewonnenen Erfahrungen zu bestehen.

Die klinische Erfahrung lehrt uns ferner, daß sich bei der hypophysären Dystrophie die Genitalstörungen voll entwickeln können, wenn der pathologische Prozeß sich auf die Hypophyse beschränkt und vollkommen intrasellär bleibt. Ich erinnere an den Fall von Marañón oder an die Beobachtung XLV. Wäre zum Zustandekommen der Genitalstörung ein Druck auf ein in der Regio hypothalamica gelegenes Zentrum also ein Emporwachsen des Tumors notwendig, so wäre in diesen Fällen das Auftreten der Genitalstörung ebenso unerklärlich wie im Tierexperiment nach Exstirpation der Hypophyse. Auch müßte man dann bei vielen Fällen von Akromegalie, bei denen der Sellaeingang erweitert wird, das Herauswachsen des Tumors ev. schon frühzeitig zu Sehstörungen führt und Erscheinungen gesteigerten Hirndrucks da sind, ebenfalls Genitalstörungen vom Typus der hypophysären Dystrophie finden. Aus alledem scheint mir mit großer Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß der Ausfall der Hypophysenfunktion allein zu Genitalstörungen vom Typus der hypophysären Dystrophie führen kann, ebenso wie die Überfunktion der Hypophyse zu solchen vom akromegalen Typus führt. Die später noch zu erwähnenden Erfolge der operativen Behandlung der hypophysären Dystrophie sprechen, wie ich schon 1908 betonte, durchaus nicht gegen diese Auffassung. Der wesentlichste Erfolg besteht in der Beseitigung der Kopfschmerzen und der Besserung des Sehvermögens, Erscheinungen, die durch die Druckentlastung verständlich sind. In einzelnen Fällen wurde allerdings auch das Auftreten von geringen

Menstrualblutungen resp. von Erektionen beobachtet. Allein soweit mir bekannt ist, war diese Besserung der Keimdrüsentätigkeit nur eine geringe und könnte ebenfalls durch Druckentlastung des noch funktionsfähigen Teiles der Hypophyse erklärt werden.

Ich muß natürlich die Möglichkeit offen lassen, daß durch Schädigung von Zentren in der Regio hypothalamica ähnliche Störungen der Genitalfunktion zustandekommen können und daß bei den Fällen von Erkrankungen des Mittelhirns, die zu hypophysärer Dystrophie führen, ohne daß sich wesentliche pathologisch-anatomische Veränderungen der Hypophyse finden, die Störung auf solche Weise ihre Erklärung findet, allein selbst bei diesen Fällen scheint mir die Möglichkeit ebenso diskutabel, daß durch solche Prozesse infolge der eigentümlichen topographischen Verhältnisse die Funktion der Hypophyse gestört wird, um so mehr da sich in solchen Fällen auch die anderen Symptome der hypophysären Dystrophie wie Wachstumsstörung, Erhöhung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrate, Veränderungen des Blutbildes etc. zu finden pflegen.

Betrachten wir nun die Fettsucht. Die bei den Hypophysentumoren ohne Akromegalie zu beobachtende Fettsucht zeigt in bezug auf die Fettverteilung völlige Analogie mit derjenigen, welche bei den Eunuchen resp. Eunuchoiden gesehen wird (v. Noorden). Als besonders wichtig möchte ich ferner, wie schon früher betont, den Umstand ansehen, daß auch da, wo eigentliche Fettsucht fehlt, die abnorme Fettverteilung immer angedeutet ist. Dies trifft selbst für hochgradig abgemagerte kachektische Individuen fast immer zu. Ferner wird man diese Fettverteilung kaum in typischer Weise ausgesprochen finden, ohne daß an der Genitalfunktion nicht wenigstens irgend ein geringer Grad von Insuffizienz da ist. Endlich möchte ich noch darauf hinweisen, daß in der überwiegenden Mehrzahl der bisher mitgeteilten Beobachtungen der Beginn der Erkrankung in die Jugend fällt. Unter den später erkrankten Fällen finden sich anscheinend oft solche, bei denen zwar die abnorme Fettverteilung angedeutet, aber sonst keine Fettsucht, ja sogar starke Abmagerung angegeben ist.

Der Ausfall der Hypophysenfunktion scheint daher nur unter gewissen Bedingungen zur Fettsucht zu führen. Hochgradige Kachexie kann anscheinend das Zustandekommen der Fettsucht, abgesehen von der immer vorhandenen Andeutung von abnormer Fettverteilung, verhindern. Als Beispiele erwähne ich die vorhin genau mitgeteilte Beobachtung XLV oder den Fall von Sokoloff, bei dem sich ein großes Gumma der Hypophyse fand. Meistens scheint dies bei sklerotischen Prozessen, welche nicht nur die Hypophyse, sondern auch noch andere Blutdrüsen ergreifen, der Fall zu sein. Bei der multiplen Blutdrüsensklerose werden wir die rasch fortschreitende Kachexie als ein wichtiges Symptom kennen lernen; hier findet sich höchstens Andeutung der abnormen Fettverteilung aber keine Fettsucht auch dann, wenn die Hypophyse sehr stark mitbeteiligt ist (siehe das XI. Kapitel).

Wenn nun, wie Aschner in Verfolgung der Erdheimschen Hypothese annimmt, höhere Grade von Fettsucht nur durch Druck des nach oben wachsenden Tumors auf ein in der Regio hypothalamica gelegenes Zentrum zustande kämen, so wäre das Vorkommen derselben bei Fällen, bei denen sich der Prozeß auf die Sella beschränkt, unverständlich. Wir müßten dann ferner bei jenen Fällen von Akromegalie, bei denen der Tumor aus der Sella herauswächst und zu hochgradigen Augenstörungen führt, ebenfalls Fettsucht finden. Bei dieser Krankheit gehört aber die Fettsucht zu den Seltenheiten und ist auch dann anscheinend nicht sehr hochgradig. Endlich, was noch schwerer in die Wagschale fällt, finden wir bei der typischen Akromegalie niemals die Andeutung von eunuchoider Fettverteilung, wie wir sie bei der Dystrophie immer finden. Es scheint mir daher die Fettsucht ganz von der Genitalstörung abzuhängen und

eine Folgeerscheinung derselben zu sein. Finden wir doch auch beim reinen Eunuchoidismus unter Umständen eine Fettsucht von ganz demselben Typus wie bei der hypophysären Dystrophie: dieselbe Fettverteilung und dazu die gleiche Weichheit und Zartheit der Haut; hier kann doch von einem Prozeß in der Regio hypothalamica nicht die Rede sein.

Auch die übrigen Kardinalsymptome lassen sich zwanglos der Auffassung einreihen, daß das Krankheitsbild auf einem Funktionsausfall oder einer Funktionsverminderung des Hypophysenapparates beruht. Die bisweilen beobachtete Herabsetzung des Gaswechsels paßt völlig zu den Ergebnissen der experimentellen Physiologie, fernerdie von mir in manchen Fällen beobachtete Herabsetzung der Erregbarkeit vegetativer Nerven, ferner die Trägheit des Kohlehydratstoffwechsels. Die Annahme Aschners über die Genese der Glykosurie bei Akromegalie wird schon dadurch ganz unwahrscheinlich, daß wir dann bei den intra- oder extrasellär sitzenden Tumoren ohne Akromegalie noch viel häufiger Glykosurie erwarten müßten wie bei der Akromegalie, während wie eben betont in allen Fällen der Kohlehydratstoffwechsel abnorme Trägheit zeigt. Der Fall von Link mit Hypophysentumor (ohne Akromegalie) und Diabetes beweist natürlich gar nichts. Es kann sich auch einmal bei einem Individuum gleichzeitig mit einem Hypophysentumor Degeneration des Inselapparates und damit Diabetes entwickeln.

Endlich die Wachstumsstörung! Ich habe durch sorgfältige Berücksichtigung der Literatur zeigen können, daß in allen in der Jugend beginnenden Fällen eine Wachstumsstörung vorhanden ist; also auch in dieser Beziehung besteht völlige Übereinstimmung mit der experimentellen Pathologie. Der Annahme Aschners, daß der echte Zwergwuchs auf einer Funktionsverminderung des Hypophysenapparates beruht, möchte ich nicht beistimmen (siehe das Kapitel XII).

Überblicken wir die angeführten Tatsachen und Überlegungen, so glaube ich, daß sie uns heute zu der Annahme berechtigen, daß das Krankheitsbild der hypophysären Dystrophie auf einem Funktionsausfall resp. einer Funktionsverminderung des Hypophysenapparates beruht.

Es wäre nun endlich noch die Frage zu diskutieren, welcher Anteil dem glandulären und welcher dem nervösen Lappen der Hypophyse beim Zustandekommen der hypophysären Dystrophie zukommt. B. Fischer hat die Ansicht vertreten, daß durch Zerstörung des nervösen Anteils die Fettsucht und die Genitalstörung erzeugt würde, Cushing hat sich dem angeschlossen und will nur die Wachstumsstörung dem glandulären Lappen zuschreiben. Die hauptsächlichste Stütze seiner Ansicht sieht Fischer in der Gleichartigkeit der Genitalstörung bei Akromegalie und bei hypophysärer Dystrophie. Daß dies nicht richtig ist, brauche ich nicht nochmals auszuführen. Als Stütze für diese Ansicht werden ferner die bekannten tonisierenden Wirkungen der Hinterlappenextrakte auf das Genitale herangezogen und ferner der Umstand, daß bei einzelnen typischen Fällen von hypophysärer Dystrophie besonders bei den Plattenepithelkarzinomen der Sellaeingang stark erweitert und der nervöse Lappen zerstört gefunden wurde, während der glanduläre Teil gut erhalten war (z. B. Fall 2 von Bregman und Steinhaus), allein man findet eine noch viel größere Zahl von Fällen, bei denen die glanduläre Hypophyse durch Cystenbildung, Gummen etc. zerstört war, während der nervöse Lappen sich als intakt erwies. Die bekannten tonisierenden Wirkungen der Hinterlappenextrakte erstrecken sich ferner, wie ich schon früher betonte, nur auf die Uterusnerven; hingegen ist von einem fördernden Einfluß auf die Keimdrüsen noch gar nichts bekannt. Gegen einen direkten Zusammenhang einer Störung der Hinterlappenfunktion mit der Genitalstörung spricht aber folgende Über-

legung. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die so häufigen vorübergehenden oder länger dauernden Polyurien auf einer Irritation des Hinterlappens beruhen. Nun finden sich solche auch lange Zeit andauernde Polyurien ebenfalls bei den Fällen mit ausgeprägter Genitalstörung. Wenn wir daher die Polyurie auf eine Überfunktion, die Genitalstörung auf einen Funktionsausfall des Hinterlappens beziehen, so können sie beide nicht gleichzeitig vorkommen. Überdies findet sich die Polyurie eventuell auch bei der Akromegalie in Fällen mit gesteigerter Genitalfunktion oder wenigstens mit Fehlen einer Funktionsstörung der interstitiellen Drüse, sie ist also von der Art der Genitalstörung ganz unabhängig.

Auf die Polyurie muß ich noch näher eingehen. Erinnern wir uns, daß sehr häufig bei den verschiedenartigsten Hypophysenerkrankungen ohne Akromegalie, ja selbst bisweilen bei der Akromegalie vorübergehende oder länger dauernde Polyurien vorkommen, die ev. ganz das Bild des Diabetes insipidus darbieten, ferner daß die gleiche Erscheinung auch bei Tumoren und andersartigen Erkrankungen des Hirnstamms beobachtet wird. Für die Auffassung dieser Polyurien liefert uns die experimentelle Pathologie höchst bemerkenswerte Tatsachen. Aus dem nervösen Lappen der Hypophyse läßt sich, wie vorhin ausgeführt wurde, ein eiweißfreies hitzebeständiges Extrakt gewinnen, das neben der bekannten Wirkung auf den Blutdruck exquisit diuretische Eigenschaft besitzt. Schäfer gibt ferner an, daß die Polyurie bei verschiedenen Tierklassen auch nach Verfütterung des Hinterlappens auftritt. Ferner soll auch Implantation der Hypophyse eine Steigerung der Harnmenge hervorrufen. (Crowe, Cushing und Homans), die nach Exstirpation des transplantierten Stückes sofort wieder verschwindet. Die Polyurie hält unter Umständen durch mehrere Tage an.

Ferner tritt bei Operationen an der Hypophyse sehr häufig Polyurie auf, die viele Tage anhalten kann, wie übereinstimmend von allen neueren Autoren angegeben wird (Schäfer, Cushing u. a.). Ein gleiches findet Schäfer auch bei unblutiger, mechanischer oder chemischer Reizung der Hypophyse. Alle diese Versuche legen die Vermutung nahe, daß vermehrte Produktion dieses Sekretes durch chronische Reizzustände (Druck, Entzündung etc.) eine Polyurie veranlassen kann.

Andererseits ist es bekannt, daß sich in der Medulla oblongata und weiter nach oben im Hirnstamm Stellen finden, durch deren Reizung tagelang dauernde starke Polyurien ausgelöst werden können. Bekanntlich geht die Bernardsche Piqûre mit Polyurie einher. Wird aber der Stich weiter oben ausgeführt, so kommt es ausschließlich zu Polyurie (Eckhardt).

Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie bei der Genitalstörung. Exstirpation der Hypophyse resp. Zerstörung einer oberhalb der Hypophyse gelegenen Stelle der Regio subthalamica führt zur Genitalatrophie, Reizung des Hinterlappens resp. Reizung einer bestimmten Stelle im Hirnstamm führt zur Polyurie.

Man kann sich also vorstellen, daß bei Tumoren oder entzündlichen Prozessen im Hirnstamm oder an der Basis ein dauernder Reizzustand in diesen Zentren und dadurch eine vorübergehende oder dauernde Polyurie ausgelöst wird.

Es scheinen mir folgende Möglichkeiten diskutabel. Entweder diese Polyurien sind immer Folge eines Reizzustandes oder einer Überfunktion der Pars intermedia resp. des Hinterlappens, wobei angenommen wird, daß die von der glandulären Hypophyse oder vom Hypophysenstiel ausgehenden Tumoren und andere Schädlichkeiten den Hinterlappen kürzere oder längere Zeit reizen und ferner, daß auch die im Hirnstamm lokalisierten krankhaften Prozesse

in gleicher Weise die Hypophyse beeinflussen. Oder aber alle diese Polyurien entstehen durch Irritation der im Hirnstamm gelegenen nervösen Zentren und endlich ist es möglich, daß eine nervöse Verbindung zwischen jenen Zentren und dem nervösen Hinterlappen besteht und daß Irritation der ersteren den letzteren zu vermehrter Sekretion anregt. Eine Entscheidung dieser Fragen ist heute wohl noch nicht möglich. Es scheint mir aber doch recht unwahrscheinlich, daß die exquisit diuretische Wirkung des Infundibularextraktes mit den Polyurien der Hypophysentumoren in direkter Beziehung steht. Es ist ferner wohl auch recht naheliegend, daß auch bei Prozessen in unmittelbarer Nachbarschaft des Hypophysenstieles der gleiche Vorgang sich abspielt; natürlich muß die Möglichkeit aber auch zugegeben werden, daß von den erwähnten Zentren im Hirnstamm auch direkt ohne Vermittlung der Hypophyse solche Polyurien zustande kommen.

Endlich wäre noch die Frage zu erörtern, ob Anhaltspunkte dafür da sind, daß auch der idiopathische Diabetes insipidus auf eine Funktionssteigerung der Pars intermedia zurückgeführt werden kann. Diese Frage ist neuerdings auch von Frank aufgeworfen worden. Da bisher beim idiopathischen Diabetes insipidus entsprechende pathologisch-anatomische Befunde fehlen — wobei allerdings zu bemerken ist, daß auf die Hypophyse bisher wohl nicht genügend geachtet worden ist — so scheint es mir zweckmäßig, die Frage vorderhand so zu stellen, ob sich zwischen der Polyurie beim idiopathischen und der beim symptomatischen Diabetes insipidus durchgreifende Unterschiede finden lassen. Forschbach und Weber nehmen an, daß beim idiopathischen Diabetes insipidus die Nieren besonders empfindlich und reizbar sind, so daß sie bei Zufuhr einer molenreicheren Nahrung sofort mit stärkerer Diurese antworten. Talquist und E. Meyer formulieren ihre Ansicht in der Weise, daß die Nieren unfähig sind, den Harn zu konzentrieren. Breuning glaubt, aus einer Zusammenstellung der einschlägigen Fälle der Literatur tatsächlich den Schluß ableiten zu können, daß (auch beim symptomatischen Diabetes insipidus) die Nieren die Fähigkeit der Konzentrierung verloren haben. Auch Frank vermißte sie in seinem Fall. Demgegenüber aber möchte ich doch darauf hinweisen, daß dieser Satz für den symptomatischen Diabetes insipidus in dieser allgemeinen Fassung nicht zutrifft. Ich verweise auf die Beobachtung XXXVII, bei der das spezifische Gewicht des Harns nach mehrtägigem Erbrechen bis auf 1013 hinaufschnellte. Auch die Prüfung im Falle K., Beobachtung XXXVIII, ergab zwar nach Salzzulage eine nicht unbeträchtliche Verschleppung der Salzausscheidung, aber die Gesamtharnmenge stieg an diesem Tage nicht an. Ich möchte hier auch einige Versuche, die wir an Kaninchen anstellten, erwähnen. Injektion von Pituitrinum infundibulare erzeugt bei diesen sehr starke Diurese. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Kochsalz trat trotzdem eine beträchtliche Steigerung der Konzentration des Harnes ein. Es scheint mir daher, daß man die Frage nach der Genese des idiopathischen Diabetes insipidus noch offen lassen müsse.

Für das Verständnis der Hypophysenerkrankungen scheint mir eine sorgfältige Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Hypophyse und Thyreoidea unerläßlich, weshalb ich auf diese hier noch genauer eingehen will. Zuerst einige experimentelle Tatsachen! Man beobachtete, daß nach Exstirpation der Schilddrüse bei jungen Tieren die Hypophyse sich vergrößerte (Gley u. a.). Die Vergrößerung betraf den glandulären Teil. Dabei wurde aber Vakuolenbildung in den Zellen gefunden. Umgekehrt hat man beobachtet, daß nach Entfernung eines Teils des Adenoms bei Akromegalie Vergrößerung der Schilddrüse auftritt. Bei Myxödem hat man die Hypophyse manchmal, allerdings nicht immer vergrößert gefunden. Die Vergrößerung beruht in solchen Fällen wohl auf strumöser Entartung. Umgekehrt hatte Benda an-

gegeben, daß bei Basedowscher Krankheit die glanduläre Hypophyse klein sei. Diese Angaben über physiologische Korrelationen zwischen beiden Blutdrüsen stimmen wie ersichtlich noch wenig überein. Von größerem klinischen Interesse scheinen mir die pathologischen Korrelationen zwischen Hypophyse und Schilddrüse zu sein.

Ich habe schon früher mehrfach darauf hingewiesen; so haben wir beim endemischen Kretinismus gesehen, daß neben der Schilddrüse auch die Hypophyse meist strumös degeneriert ist. Josefsohn berichtet über einen Fall von Hyperplasie der Hypophyse bei angeborener Struma der Schilddrüse; auch ganz andersartige Prozesse scheinen gleichzeitig in beiden Blutdrüsen vorkommen zu können. So berichtet Rosenhaupt von einem Fall mit Sarkom des Hypophysenvorderlappens, bei dem sich ein ähnlicher Tumor auch in der Schilddrüse fand. Ferner haben wir gesehen, daß bei der Akromegalie oft Erscheinungen der Hyperthyreose oder besonders in späteren Stadien der Hypothyreose mit entsprechenden pathologisch-anatomischen Veränderungen der Schilddrüse auftreten. Ferner werden wir später sehen, daß bei der multiplen Blutdrüsensklerose der sklerotische Prozeß fast regelmäßig Schilddrüse und Hypophyse befällt. Auch bei der hypophysären Dystrophie scheint ein leichter Grad von Schilddrüseninsuffizienz nicht selten zu sein, wenigstens beobachtet man häufig besonders in den späteren Stadien myxödemartiges Gedunsensein des Gesichts. Endlich dürfte auch beim Morbus Basedowi in den späteren Stadien die Hypophyse oft degenerieren. Ich möchte dies wenigstens deshalb vermuten, weil in solchen Fällen sich oft eigenartige Fettablagerungen und Schwellungen der Haut finden, die an Myxödem erinnern, während die Hyperthyreose noch weiter besteht und noch große Empfindlichkeit gegen Thyreoidin herrscht.

Aus all diesem geht hervor, daß eine ungemein innige pathologische Korrelation zwischen Hypophyse und Thyreoidea besteht, die wohl geeignet ist, die klinischen Bilder zu komplizieren.

Differentialdiagnose. Bei der Differentialdiagnose ist vor allem zu berücksichtigen, ob eine bestehende Dystrophia adiposo-genitalis hypophysären Ursprungs ist oder ob ein Eunuchoid vorliegt; bei letzterem fehlen natürlich alle Symptome des Hirndrucks und die Röntgenuntersuchung zeigt eine normal große Sella. Doch darf man nicht vergessen, daß auch bei der hypophysären Dystrophie die Sellaveränderungen und die Drucksymptome fehlen können, wenn Gummen, Tuberkel oder sklerotische Prozesse die Funktionsstörung der Hypophyse verursachen. Vielleicht läßt sich auch in manchen Fällen die Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels zur Differentialdiagnose heranziehen. Starke Herabsetzung derselben dürfte wahrscheinlich nur der hypophysären Dystrophie zukommen. Allerdings sind noch viel mehr Untersuchungen in dieser Richtung notwendig. Wahrscheinlich sind die Ossifikationsverhältnisse differentialdiagnostisch wichtig. Bei der primär genitellen Dystrophie findet sich Offenbleiben gewisser Epiphysenfugen bis in ein höheres Alter, Hochwuchs und Weiterwachsen über die normale Wachstumsgrenze hinaus. Bei schwereren Fällen der hypophysären Dystrophie findet sich hingegen Entwicklungshemmung im Auftreten der Knochenkerne und Zwergwuchs, auch bleiben die Epiphysenfugen anscheinend weniger lang offen.

Die Differentialdiagnose gegenüber den Zirbeldrüsentumoren kann auf Schwierigkeiten stoßen. Bei den typischen in frühester Jugend einsetzenden Fällen von Zirbeldrüsentumoren ist die Diagnose leicht, da hier sich gleichzeitig prämature Entwicklung der Genitalien findet. Aber selbst bei den jugendlichen Fällen scheint durch den Zirbeldrüsentumor unter Umständen auch die Funktion der Hypophyse beeinträchtigt werden zu können, womit

dem Bild Züge der hypophysären Insuffizienz beigemischt werden (siehe den Fall von Raymond und Claude im Kapitel Epiphyse).

Auch die Unterscheidung der hypophysären Dystrophie von der multiplen Blutdrüsensklerose kann Schwierigkeiten bereiten, da es auch Fälle gibt, die mit starker Kachexie einhergehen. Dies sahen wir z. B. im Falle G. (Beobachtung XLV). Sehr starke Rückbildung der Genitalien und der sekundären Geschlechtscharaktere läßt Mitbeteiligung der Nebennierenrinde vermuten. Besonders wird auch auf myxödematöse Hautveränderungen und auf Pigmentierungen, Hypotonie und Herabsetzung des Blutzuckergehaltes zu achten sein. Sind diese Symptome vorhanden, so ist an eine Mitbeteiligung der Schilddrüse resp. des chromaffinen Gewebes zu denken. Bei einer Dystrophia adiposo-genitalis hypophysären Ursprungs wird die genauere Differenzierung des Prozesses, welcher zur Schädigung der Hypophyse führt, oft sehr schwierig oder unmöglich sein; und doch wäre dies für die Indikationsstellung der Operation von großer praktischer Wichtigkeit. Hier gibt die Röntgenuntersuchung oft wichtige Aufschlüsse.

Tumoren, welche vom Hypophysenapparat selbst ausgehen, vertiefen, wenn sie intrasellär liegen, den Sellaboden. Wenn sie vom Hypophysengang ausgehen, erweitern sie hauptsächlich den Sellaeingang, können aber natürlich, wenn sie groß werden, auch den Sellaboden vertiefen. Intrakranielle Prozesse schärfen die Processus clinoidei zunächst zu (Erdheim, Schüller). Später können sie sie auch usurieren. Dann kann das Röntgenbild leicht zu Trugschlüssen führen; in solchen Fällen finden sich aber meist auch an anderen Stellen Usuren. Ausnahmsweise können ähnliche Zerstörungen — ich folge der Darstellung Schüllers — auch durch ein Aneurysma der Arteria carotica, durch ein Endotheliom der Dura mater oder durch basale Tumoren der mittleren Schädelgrube erzeugt werden. Bei Caries tuberculosa oder bei primären Tumoren des Keilbeinkörpers tritt die Infiltration des Keilbeinkörpers im Röntgenbild stark hervor, wodurch die Unterscheidung gewöhnlich gelingt. Endlich können die Processus clinoidei auch durch Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels von hinten her usuriert und zugeschärft werden. Die feineren Details der Knochenusuren sind für die röntgenologische Diagnose allein richtunggebend, da wie Schüller betont, die Tumoren selbst röntgenologisch nur sichtbar werden, wenn sie verkalkt sind oder wenn sie in eine der pneumatischen Höhlen des Schädels hineinragen. Abgesehen von der röntgenologischen Untersuchung spricht gegen primäres Ergriffensein des Hypophysenapparates, wenn frühzeitig Druckerscheinungen von seiten ferner abliegender Hirnnerven oder Symptome eines Hydrocephalus vorhanden sind.

Therapie. Im Mittelpunkt der Therapie steht heute die Operation. Schloffer, v. Eiselsberg bei Fällen von v. Frankl-Hochwart, O. Hirsch und Cushing haben zuerst Operationen bei Fällen von hypophysärer Dystrophia adiposo-genitalis teilweise mit gutem Erfolg ausgeführt. Die jetzt geübten Methoden sind alle intrakraniell. Schloffer und v. Eiselsberg bahnten sich den Weg zur Hypophyse durch Aufklappung der Nase, O. Hirsch endonasal. Der Erfolg bestand allerdings hauptsächlich nur in Beseitigung der Hirndrucksymptome; die quälenden Kopfschmerzen verschwanden und das Sehvermögen besserte sich, nur in wenigen Fällen trat daneben auch ein Rückgang der dystrophischen Erscheinungen auf, die Patienten verloren einige Kilo von ihrem Fett; in einzelnen Fällen sproßten sogar Haare an den Pubes und in den Achselhöhlen, in einem Falle traten Erektionen auf, in einem anderen wurde mehrere Monate nach der Operation eine geringe menstruelle Blutung beobachtet. Bemerkenswert ist die Besserung des Blutbildes nach der Operation bei Beobachtung XXXIV. Auch der geistige Zustand änderte sich, diese Kranke wurde viel regsamer. Schon die Beseitigung der Drucksymptome allein und die Rettung vor völliger Erblindung kann

als ein eklatanter Erfolg bezeichnet werden; immerhin ist bei der Indikationsstellung äußerste Vorsicht geboten. Abgesehen von der Gefährlichkeit der Operation ist zu berücksichtigen, daß zufälligerweise einmal durch den Chirurgen gerade jenes Stück der Hypophyse entfernt wird, welches noch funktioniert, und dadurch die dystrophischen Erscheinungen gesteigert und ev. eine Kachexie herbeigeführt werden. Die Operation dürfte daher nur bei quälenden Hirndrucksymptomen resp. bei rascher Zunahme der Sehstörung indiziert sein. Das Tumorgewebe kann bei keiner der genannten Methoden radikal entfernt werden. Daher kein Fall ohne Rezidiv.

Die Auffassung der Dystrophia adiposo-genitalis als Hypopituitarismus läßt auch eine Therapie durch Zufuhr von Hypophysensubstanz als aussichtsreich erscheinen. Levi und Rothschild, Axenfeldt und Delille ebenso Cushing geben an, gute Erfolge gesehen zu haben. In einem Falle sah auch ich eine auffallende Besserung. In einem Falle sahen Leman und van Wart nach Fütterung von Hypophysentabletten Wachsen der Haare am Stamm. Die Tumorsymptome (Hemianopsie etc.) werden dadurch natürlich nicht gebessert. Gegen die Fettsucht wird Thyreoidin mit Erfolg verwendet, doch liegt die Toleranzgrenze des Thyreoidin gewöhnlich nicht sehr hoch. Bei Fällen mit hochgradigen quälenden Hirndrucksymptomen, bei denen eine Radikaloperation nicht möglich oder nicht ratsam erscheint, kann vielleicht die Palliativtrepanation oder der Antonsche Balkenstich Linderung bringen. Endlich sei erwähnt, daß Béelère nach Röntgenbestrahlung Besserung der Sehstörung gesehen hat.

Therapeutische Verwendung der Hypophysenextrakte. Während in der Therapie der Hypophysenerkrankungen selbst die Verwendung der Präparate aus tierischen Hypophysen bisher noch keine allgemeine Anerkennung gefunden hat, hat sich das Extrakt aus der Pars intermedia resp. dem Hinterlappen der Hypophyse, das Pituitrin (besser Pituitrinum infundibulare genannt) in der Gynäkologie und Geburtshilfe rasch einen Platz erobert. Die Untersuchungen v. Frankl-Hochwarts und Fröhlichs gaben die Veranlassung, dasselbe bei postpartum-Blutungen zu verwenden. Foges und Hofstätter in Wien und gleichzeitig Bell in England berichten zuerst über günstige Beeinflussung der Blutungen nach der Geburt, indem die Kontraktionstendenz des Uterus durch das Präparat erhöht wird. Das Mittel wird sowohl intramuskulär wie intravenös (1—2 ccm in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung) verwendet (Hofbauer). Es hat sich in den zahlreichen Versuchen von Foges u. a. als völlig unschädlich erwiesen. Besonders wertvoll ist das Mittel beim Kaiserschnitt. In neuester Zeit wird seine Wirkung auch bei Blutung aus dem nicht schwangeren Uterus gerühmt (Bab). Ferner wird es bei postoperativen Blasenparesen empfohlen (Hofstätter). Die Literatur über die zahlreichen einschlägigen Arbeiten findet sich bei J. Novak und bei C. Hecht. Endlich liegen Angaben über die Behandlung der Osteomalacie mit Pituitrinum infundibulare vor (Bondi, Pál, Bab, Neu). Die Verwendung als Herz- und Gefäßtonikum ist noch nicht erprobt; da es in geringen Mengen subkutan beim Menschen injiziert den Blutdruck nicht unbeträchtlich und auf lange Zeit hinaus steigern kann, so scheinen mir Versuche in dieser Richtung aussichtsreich, um so mehr als unangenehme Nebenerscheinungen viel seltener sind als beim Adrenalin. Da das Pituitrinum infundibulare den respiratorischen Stoffwechsel steigert, so haben Bernstein und ich es in einem Falle von Adipositas versucht, ohne Erfolg.

Das Pituitrinum glandulare ist noch wenig versucht. Sehr bemerkenswert ist die Angabe von Pál, daß zwei Fälle von Osteomalacie, die mit Vorderlappenextrakt (Parke Davis & Co.) behandelt worden waren, wesentlich gebessert wurden.

VII. Kapitel.

Die Erkrankungen der Epiphyse. (Glandula pinealis, Zirbeldrüse.)

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die Epiphyse entsteht durch eine Ausstülpung der Decke des dritten Ventrikels. Ungefähr in der fünften Embryonalwoche entwickelt sich zwischen der Commissura posterior und der Commissura habenularum eine dünne Epithelausstülpung, die sich später verdickt und in das mesodermales Gewebe eindringt. Die Epiphyse ist bei manchen Tierklassen z. B. bei den Reptilien sehr stark entwickelt. Beim erwachsenen Menschen stellt sie eine



Abb. 63. Epiphyse des Menschen.

ca. 1 cm lange und 0,5 cm breite, flache Vorwölbung dar, welche durch die dorsale Lippe zur Commissura habenularum, durch die ventrale zur Commissura posterior in Verbindung tritt. Zwischen den beiden Lippen senkt sich der Recessus pinealis vom dritten Ventrikel in die Drüse ein. Beim Neugeborenen ist sie mehr kugelig und enthält unregelmäßige Follikel mit polygonalen Zellen und gegen den Recessus zu Gliagewebe. Vom siebenten Lebensjahr an treten schon

Zeichen der Involution, Zunahme des Bindegewebes und der Glia auf; die Follikel bilden bisweilen Cystchen oder führen Konkremente, den sog. Hirnsand.

Pathologische Anatomie. Die bisher bekannten Erkrankungen der Epiphyse bestehen hauptsächlich in Cystenbildung, Gummen und Tumoren. Neumann stellt 20 Tumoren aus der Literatur zusammen und fügt zwei eigene Fälle hinzu; es handelt sich um Sarkome, Karzinome, Teratome, Gliome, Psammome und Cysten. Es sind hauptsächlich jugendliche Individuen, daher sind es wohl größtenteils, wie Neumann annimmt, angeborene Entwicklungsanomalien, welche beim männlichen Geschlecht viel häufiger sind. Die Teratome enthalten Haarbälge, Talgdrüsen, Knorpel, Fett, glatte Muskelfasern etc. (Weigert u. a.).

Symptomatologie. Die Symptome, welche durch derartige Erkrankungen der Epiphyse hervorgerufen werden, sind einerseits Lokalsymptome, andererseits eigentümliche trophisehe Störungen. Die ersteren sind durch den Druck des vergrößerten Organs auf die benachbarten Hirnteile (Thalami, Regio subthalamica, Pulvinar, Pons, Cerebellum, Corpus callosum etc.), ferner durch Stauung in den Hirnventrikeln bedingt. Wächst die Geschwulst nach rückwärts, so kommt es durch Verschluß des Aquaeductus Sylvii zur Stauung im vierten Ventrikel, wächst sie nach vorne zum Hydrocephalus des dritten Ventrikels und der Seitenventrikel. Die Drucksymptome bestehen in motorischen Reiz- oder Lähmungserscheinungen (Ophthalmoplegien, Deviation conjugée, Veränderungen der Pupillenreaktion, Nystagmus, Ataxie, epileptiforme meist bilaterale Krämpfe, Paresen, Nackenstarre, Stauungspapille oder seltener genuine Atrophie, Schwerhörigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, ev. Pulsverlangsamung, Schlafsucht, ev. vorübergehende psychotische Erscheinungen und terminales Koma). Es sind dies Erscheinungen, welche alle den Vierhügeltumoren ebenfalls zukommen.

Neben diesen Symptomen können, wenn der Tumor sich im sehr frühen Kindesalter entwickelt, eigenartige trophische Störungen auftreten, welche in einer abnorm raschen Körperentwicklung und in einer prämaturen Entwicklung der Genitalien bestehen und denen ungemein ähnlich sind, welche wir bei Adenomen der Nebennierenrinde kennen lernen werden. Hierher gehören die Fälle von Oestreich - Slavyk, von Ogle, von Marburg, von v. Frankl-Hochwart und von Raymond und Claude. Es handelte sich durchwegs um Kinder unter 10 Jahren.

Sehr bedeutend war die frühzeitige Entwicklung der Genitalien in dem Fall von Ogle. Es handelte sich um einen 6jährigen Knaben, der unter den Erscheinungen eines Hirntumors starb. Der Knabe hatte in der letzten Zeit masturbiert. Der Penis war wie bei einem 17jährigen Jüngling entwickelt. Der Mons veneris war stark behaart. Die Testes waren anscheinend nicht vergrößert. Bei der Autopsie fand sich ein Alveolarsarkom der Zirbeldrüse. Im Falle von Östreich - Slavyk handelte es sich um einen vierjährigen Knaben; vom dritten Lebensjahr an bestand eine auffallende Körperentwicklung; der Penis war 9 cm lang, das Genitale war mit bis 1 cm langen Haaren bedeckt. Der Knabe war 108 cm lang und 20 kg schwer; diese Maße entsprechen einem 7—8jährigen Knaben. Die Mammae waren hypertrophisch und enthielten Kolostrum. Anfangs bestand auch Heißhunger, der sich später wieder verlor. Der Fall ist auch von Heubner beschrieben worden. In dem Falle von v. Frankl-Hochwart handelte es sich um ein 5½jähriges Kind, dessen Körperlänge der eines 9jährigen Knaben entsprach; die Entwicklung des Penis und des ganzen Genitales und der sekundären Geschlechtscharaktere entsprach aber der eines 15jährigen Knaben; es traten häufig Erektionen auf. Die Stimme war tief; außerdem zeigte sich eine prämature geistige Entwicklung (Gedanken über

Unsterblichkeit der Seele); auch Oestreich - Slavyk bezeichnen den von ihnen beobachteten 4jährigen Knaben als altklug.

In den meisten Fällen wird der Ernährungszustand als sehr gut angegeben. In anderen Fällen — anscheinend in solchen, die sich später entwickeln — kam es ev. sogar zu exzessiver Adipositas. So z. B. in dem Falle von O. Marburg; hier handelte es sich um ein 9jähriges Mädchen, bei dem sich gleich im Beginn der Erkrankung (vor acht Monaten) Fettsucht entwickelte, die schließlich besonders an Brust und Bauch exzessiv wurde. Bei der Obduktion fand sich ein zusammengesetzter Tumor der Epiphyse, aus Gewebe der Zirbeldrüse, des Ependyms, des Plexus chorioideus und aus Glia bestehend. Außerdem fand sich eine geringgradige kolloide Schilddrüsenstruma und ein geringer Status lymphaticus; die Genitaldrüsen und die Hypophyse waren normal. Auch in dem neuerdings von Bailey und Jelliffe mitgeteilten Fall, einem 12jährigen Knaben, fand sich Fettsucht, das Genitale war normal. Die Autopsie ergab ein Teratom der Zirbeldrüse.

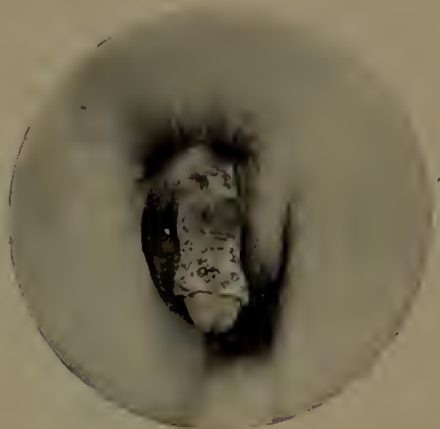


Abb. 64.

Hypertrophie des äußeren Genitales eines 4½jährigen Knaben von 123 cm Körperlänge (Penis 6 cm lang, Behaarung am Mons veneris), nach v. Frankl - Hochwart, Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1900.

Bei den Epiphysentumoren, die bisher bei Erwachsenen oder Adoleszenten beobachtet wurden, traten entweder überhaupt keine besonderen trophischen Erscheinungen auf [z. B. in dem Falle von Neumann (27jähriger Mann) oder im Falle von Askanazy (19jähriger Mann)] oder die trophischen Erscheinungen waren ganz andersartig. Hier kommt es entweder zur Adipositas, die, wie in dem Falle Müllers, exzessive Grade erreichen kann (Zunahme des Körpergewichts von 55 auf 79,5 kg); andere Fälle von Adipositas bei Zirbeldrüsentumoren oder von Tumoren, die die Zirbeldrüse zerstörten, sind von Coats, Daly, Falckson, Kny, König, Nothnagel u. a. beschrieben worden. Oder es entwickelte sich in anderen Fällen eine auffallende Kachexie, wobei die Haut pastöse Beschaffenheit zeigen kann. In einzelnen Fällen wurde Polyurie, in anderen Thymuspersistenz, in einem Falle Neumanns Kropfbildung beobachtet. Es kann dabei auch Atrophie der Genitalien und der Mammae auftreten.

Die Deutung aller dieser trophischen Erscheinungen ist noch nicht sicher. Was die im Kindesalter auftretende prämature Entwicklung anbelangt, so könnte die große morphologische Verschiedenheit der Tumoren in dem Sinne gedeutet werden, daß sie die Folge des Ausfalls, resp. der Insuffizienz der Epiphyse sind. Wir hätten uns also vorzustellen, daß im Kindesalter normalerweise von der Zirbel hemmende Einflüsse auf die Entwicklung ausgehen, welche mit der teilweisen Involution allmählich wegfallen resp. geringer werden.

Diese Ansicht ist besonders von Marburg entwickelt worden. Marburg glaubte, daß Hypopinealismus zu vorzeitiger Genitalentwicklung, Hyperpinealismus zu universeller Fettsucht und Apinealismus zu Kachexie führe. Die Deutung der Adipositas als Hyperpinealismus wird heute auch von Marburg nicht mehr aufrecht erhalten. Sie könnte ganz gut durch Störung der Hypophysenfunktion zustande kommen; es ist leicht einzusehen, daß die Zirbeltumoren sich in dieser Beziehung ebenso verhalten wie andere Hirndruck-steigernde Prozesse, um so mehr als sie infolge ihrer Lage besonders häufig zur Stauung und Erweiterung des dritten Ventrikels führen. Die Deutung der prämaturen

Entwicklung als Hypopinealismus ist vor kurzem durch das Tierexperiment gestützt worden. Exner und Boese konnten zwar nach Exstirpation der Epiphyse bei jungen Tieren eine prämature Entwicklung nicht beobachten. C. Foà sah aber bei jungen Hähnen nach Exstirpation der Epiphyse eine vorzeitige und außergewöhnliche Entwicklung der Hoden und mancher sekundärer Geschlechtscharaktere. Exstirpation der Keimdrüsen im jugendlichen Alter erzeugt bei männlichen und weiblichen Tieren Atrophie der Zirbel (Biach und Hulles). Askanazy glaubt, daß jedes embryonale Teratom als eine Art Pseudoschwangerschaft aufzufassen sei, das zu einer vorzeitigen Reifung und einer Reizung der Genitalsphäre führe, eine Ansicht, der sich Hart anschließt, während Pappenheimer ihr entgegentritt. Ich halte es nicht für unmöglich, daß die trophischen Wirkungen der Zirbeldrüsentumoren im frühesten Kindesalter über das Nebennierenrindensystem gehen, die ja bekanntlich ebenfalls zu vorzeitiger Reifung und prämaturer Genitalentwicklung führen (vgl. das nächste Kapitel). Wenigstens ist es bemerkenswert, daß Raymond und Claude in einem Falle Hyperplasie der Nebennierenrinden fanden. Ich will diesen in mancher Beziehung interessanten Fall hier noch näher anführen. Es handelte sich um einen 10jähr. Knaben. Die Krankheit begann im siebenten Lebensjahr mit allmählicher Erblindung und zunehmender Adipositas. Der Knabe war mit 10 Jahren 138 cm hoch (entsprechend ca. einem 13jährigen Knaben) und 39 kg schwer. Besonders am Abdomen und an den Hüften war viel Fett angehäuft. Die Schamhaare waren gut entwickelt, auf der Oberlippe war ein Anflug von Bart vorhanden. Penis und Hoden waren klein. Histologisch zeigten die Hoden keine Spermatogenese, die interstitielle Drüse war aber sehr gut entwickelt. Das weniger starke Hervortreten der prämaturen Genitalentwicklung könnte in diesem Fall durch eine Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion hervorgerufen sein, denn der kleinapfelgroße Epiphysentumor hatte zu einer starken Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels und zu einer hochgradigen Abflachung der Hypophyse geführt.

Die **Diagnose** der Epiphysentumoren ist beim Erwachsenen kaum möglich, da die durch sie erzeugten Symptome sich von denen bei Tumoren der Vierhügelgegend nicht unterscheiden.

Initiale Kopfschmerzen besonders im Hinterhaupt, frühzeitige Stauungspapille, Schwindel, Schlaflosigkeit, Konvulsionen, später Somnolenz, Augenmuskellähmungen kombiniert mit Ataxie (Nothnagel) und Hörstörungen lassen, wenn sie vereint vorkommen, nach Marburg an die Möglichkeit eines Epiphysentumors denken. Erschwerend für die Diagnose dürfte wohl auch sein, daß die Epiphysentumoren, wie oben erwähnt, wahrscheinlich durch Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion, ebenfalls zu Dystrophia adiposogenitalis führen können. Hingegen ist die Diagnose im Kindesalter durch die Kombination von allgemeinen Hirn-Tumorsymptomen neben Symptomen der Vierhügelerkrankung mit prämaturer Entwicklung des Körpers, der Psyche und der Genitalsphäre möglich und von v. Frankl-Hochwart zum erstenmale in vivo gestellt worden. Die operative **Behandlung** ist bisher noch nicht versucht.

VIII. Kapitel.

Die Erkrankungen des Nebennierenapparates.

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die Nebennieren sind paarige Organe, welche dem oberen Pol der Nieren kappenförmig aufsitzen. Ihre Breite beträgt nach v. Neusser und Wiesel 40—50 mm, ihre Höhe 30—35 mm, ihre

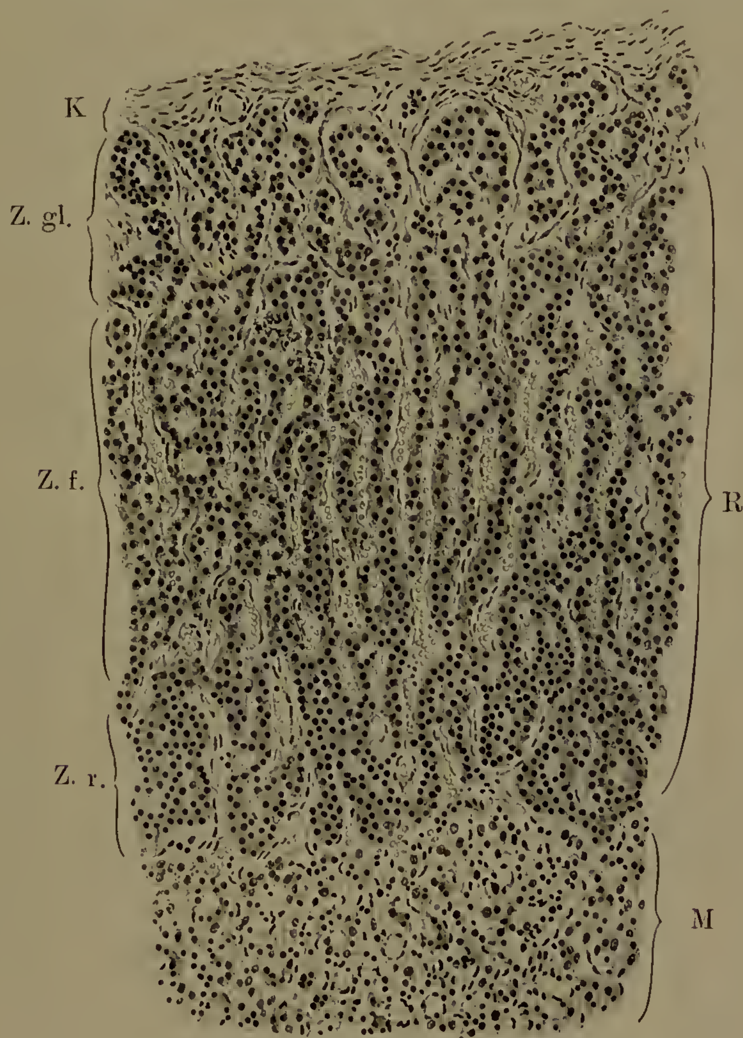


Abb. 65. Nebenniere des Menschen.

K = Kapsel. R = Rinde. M = Mark. Z. gl. = Zona glomerul. Z. f. = Zona fascicul. Z. r. = Zona reticul.

Dicke 2—8 mm; ihr Gewicht bei Frauen durchschnittlich 10,6 g, bei Männern 11,6 g. Die Nebennieren bestehen aus zwei entwicklungsgeschichtlich selbständigen Teilen, der Rinde und dem Mark. Die sog. intermediäre Zone gehört

der Rinde an. Die Rinde besteht aus Zellsträngen, deren Zellen mit stark glänzenden meist doppelbrechenden Körnchen von lipoidem Charakter gefüllt sind. Das Mark enthält reichlich Nerven und multipolare Ganglienzellen und ferner Nester von Zellen, welche Chromsäure unter Bräunung aufnehmen und mit Eisenchlorid sich grün färben; sie werden als chromaffine Zellen bezeichnet.

Von den Arterien des Zwerchfells, ferner von der Aorta und von der Art. renalis führt je eine Arterie zur Nebenniere. Diese bilden subkapsulär ein Gefäßnetz, von dem aus die Zellschläuche der Rinde mit einem feinen Kapillarnetz umsponnen werden, welches sich auch in das Mark fortsetzt; doch gibt es auch sog. Arteriae perforantes, welche die Rinde durchsetzen und erst im Mark in ein Kapillarnetz übergehen. Die Nebennierenvenen münden in die Vena cava inf.

„Echte Beinebennieren, welche aus Rinde und Mark bestehen, sind selten. Hingegen gibt es Anhäufungen von chromaffinem Gewebe außerhalb der Nebennieren. Die größeren werden nach Kohn als Paraganglien bezeichnet. Solche Zellhaufen finden sich an der Karotis, in den sympathischen Grenzstrangganglien und im Plexus solaris, im linken Ganglion stellatum, an den Abgängen der linken Art. coronar. und mesenter. sup., ferner am Nierenhilus und längs des Verlaufes der sympathischen Nerven (Zuckerkandl, Kohn). Beim Erwachsenen ist die Gesamtmenge des extramedullär gelegenen chromaffinen Gewebes nicht geringer als die des medullären Teiles; beim Neugeborenen ist sie größer. Anhäufungen von Rindensubstanz können sich im Nierenhilus, ev. in der Nierensubstanz selbst, längs der Venae suprarenales und an den inneren Genitalien finden. Schmorl fand sie in 92% der Fälle, Wiesel an den Genitalien neugeborener Knaben in 76,5%, Aichel vermißte sie im Ligamentum latum neugeborener Mädchen niemals. Auch von ihnen bildet sich ein Teil später zurück.

Ebenso wie die Anatomie ergaben auch embryologische und phylogenetische Studien, daß der Nebennierenapparat aus zwei selbständigen Systemen besteht, welche bei den niederen Tierklassen segmental angeordnet sind und dauernd getrennt bleiben. Das chromaffine oder Adrenalsystem ist als ein Teil des sympathischen Systems ektodermalen Ursprungs.

Die Primitivzellen differenzieren sich schon in einer sehr frühen Periode in zwei verschiedene Formen, in die Vorform der sympathischen Nervenzellen und in die sog. Phaeochromoplasten, aus denen die chromaffinen Zellen hervorgehen. Das Rindengewebe — das sog. Interrenalsystem — entwickelt sich aus dem ventralen Teil des Mesoderms, und zwar ganz in der Nähe jener Stelle des Cölomepithels, aus der die Keimdrüsen hervorgehen; Nebennierenrinde und Keimdrüsen sind dem Wolfschen Gang angelagert, daher erklärt sich die Topographie der aus Rinde allein bestehenden akzessorischen Nebennieren längs des ganzen Weges, den die Keimdrüsen zurücklegen, ja in den Keimdrüsen und Nieren selbst (Soulié). Während des fötalen Lebens ist die Nebenniere zuerst größer als die Niere, bei der Geburt sind beide nahezu gleichgroß. Schon frühzeitig durchwandert ein Teil der chromaffinen Zellen die Rindenzellenkomplexe und formt sich zum Mark. Durch den Descensus der Genitalorgane werden kleinere Komplexe beider Systeme weit nach abwärts verschleppt. Dies weist darauf hin, daß die früher völlige physiologische Selbständigkeit beider Systeme später wenigstens teilweise einer gemeinsamen Funktion Platz macht (Biedl), wofür auch die vorhin geschilderten Zirkulationsverhältnisse sprechen. Für das Verständnis der Nebennierenerkrankungen ist es aber unerläßlich, zu berücksichtigen, daß beide Systeme funktionell zum großen Teil selbständig sind. Je höher wir in der Tierklasse emporsteigen, desto größer werden die Komplexe beider Systeme, welche zu einem einheitlichen Organ, der Nebenniere, verschmelzen.

a) Unterfunktionszustände des Nebennierenapparates.

1. Die Addisonsche Krankheit.

Begriffsbestimmung. Im Jahre 1855 beschrieb Th. Addison das nach ihm benannte Krankheitsbild. Die Krankheit entwickelt sich meist im dritten oder vierten Dezennium gewöhnlich ganz schleichend mit Adynamie und Apathie. Dazu gesellen sich Störungen des Digestionstraktus (Obstipation oft abwechselnd mit Diarrhöen) und Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute; die Kranken gehen unter zunehmender Kachexie, nicht selten auch unter stürmischen terminalen Erscheinungen zugrunde; die Autopsie ergibt fast immer Erkrankung beider Nebennieren, meist tuberkulöse Verkäsung. Die Schilderung Addisons umfaßt schon alle wesentlichen Züge.

Symptomatologie. Die Krankheit befällt meist von Jugend auf schwächliche Individuen, welche nicht selten mit Tuberkulose hereditär belastet sind. Meist ist es das mittlere Lebensalter, das ergriffen wird, Erkrankungen im Kindes- oder Greisenalter sind sehr selten. Die Krankheit äußert sich fast immer zuerst in leichter Ermüdbarkeit, Unlust zur Arbeit und Apathie; dazu treten zeitweilig Kopfschmerzen, schlechter Schlaf, bisweilen hartnäckige Schlaflosigkeit, seelische Verstimmung und Depression, oft auch abnorme Erregbarkeit, ferner Abnahme des Gedächtnisses, Ohrensausen, Schwindel und häufige Ohnmachten, Gähnen, Singultus und rheumatische Schmerzen im Kreuz und in den Extremitäten, bisweilen auch epileptiforme Krämpfe. Besonders in den späteren Stadien können äußerst stürmische Erscheinungen von seiten des Nervensystems auftreten: Heftige Delirien, akute Verwirrtheit, Konvulsionen, tiefe Benommenheit und Koma. Die Symptome von seiten des Digestionstraktus sind sehr mannigfaltig. Die Patienten klagen über Druck im Magen, Aufstoßen, Übelkeit, Sodbrennen, zeitweises Erbrechen und epigastrische Schmerzen. In den späteren Stadien findet sich meist Verminderung resp. Versiegen der Salzsäure- und Fermentproduktion. Diarrhöen wechseln oft mit Verstopfung ab. Die Diarrhöen können krisenartig mit großer Heftigkeit auftreten, mit Wadenkrämpfen einhergehen und das Bild der Cholera nostras vortäuschen. In den Endstadien findet sich oft unstillbares Erbrechen. Dazu können sich Leibschmerzen und Verstopfung gesellen; der Leib ist eingezogen, die Bauchdecken sind gespannt, der Puls wird klein, es entsteht ganz das Bild der Peritonitis (Ebstein).

In den späteren Stadien tritt die Adynamie stark hervor. Der Puls ist schon frühzeitig auffallend klein und weich, der Blutdruck herabgesetzt, die Wurfkraft des Pulses erniedrigt (Münzer). Schon bei leichter körperlicher Anstrengung kommt es zu Dyspnoe. Ödeme werden auch später fast nie beobachtet. Arteriosklerose ist äußerst selten; wenn sie vorhanden, fehlt die Blutdrucksteigerung.

Das Blutbild zeigt stets Veränderungen. Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt sind fast immer herabgesetzt, die Zahl der Leukocyten ist meist normal. v. Neusser hat zuerst Lymphocytose beobachtet. In den Fällen der Literatur, in denen die Leukocytenformel angegeben ist, besonders bei Bittorf und Münzer und in den von mir beobachteten Fällen war stets Lymphocytose vorhanden. Hypereosinophilie ist nicht konstant. Auch die großen mononukleären Zellen sind oft vermehrt, die neutrophilen Zellen relativ und absolut stark vermindert, bisweilen bis zu 40 %. Häufig finden sich auch sonst Zeichen des Status lymphaticus: Schwellung der Drüsen, der Tonsillen, der Zungengrundpapillen etc. Auch Thymushyperplasie wurde in einigen Fällen beobachtet (Wiesel, Kahn, Hedinger).

Von Veränderungen des Stoffwechsels ist besonders die Abmagerung zu erwähnen. Nur in ganz seltenen Fällen wurde bis zum Tode bestehende Fettleibigkeit beobachtet (Bittorf). Untersuchungen über den Grundumsatz sind mir nicht bekannt. Die gastrointestinalen Störungen sind wohl die Hauptursache der Abmagerung. Die wenigen Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel sind zu kurzfristig. Wolf und Thacher fanden die endogene Harnsäure- und Kreatininausscheidung sehr niedrig. In drei Fällen von Morbus-Addisoni fanden Eppinger, Rudinger und ich sehr hohe Toleranz für Traubenzucker und Ausbleiben der Glykosurie nach Adrenalininjektion. Auch in einem Falle Pollaks trat nach 2 mg Adrenalin kein Zucker auf. Später fand O. Porges ausgesprochene Hypoglykämie (bis 0,033 %), während bei anderen Kachexien der Blutzuckerspiegel normal hoch liegt. Diesem Befund von Porges, der von Bernstein in mehreren Fällen bestätigt wurde, kommt daher diagnostische Bedeutung zu. Die Körpertemperatur ist oft herabgesetzt, bei stürmischen Erscheinungen finden sich jedoch oft plötzliche Temperatursteigerungen ev. bis zu hyperpyretischen Werten.

Die Ausnützung der Nahrung ist, wofern nicht Diarrhöen bestehen, normal, häufig besteht Indikanurie. In den späteren Stadien finden sich sehr oft Störungen der Genitalfunktion, Schwäche resp. Ausbleiben der Menstruation, bei Männern Sinken oder Erlöschen der Potenz.

Die diagnostisch sehr wichtigen abnormen Pigmentierungen beginnen meist an unbedeckten Körperstellen oder dort, wo die Kleider drücken, oder an Stellen, auf die gewisse Reize z. B. Pflaster eingewirkt haben. Besondere Prädilektionsstellen sind die Lidränder, die Warzenhöfe, die Linea alba, die Genitalien, die Analfalten, die Falten der Hohlhand; sonst bleiben Hohlhand, Fußsohle und auch die Nagelbetten gewöhnlich frei. In manchen Fällen sollen auch die Haare dunkler geworden sein. Die pigmentierten Stellen sind hellbraun bis dunkelbraun, in manchen Fällen kann fast der ganze Körper Bronzefarbe annehmen. Pigmentverschiebungen sind weniger häufig. Die Schleimhautpigmentierungen sind fast immer fleckig und schwarzblau. Sie finden sich am Lippenrand, in der Wangenschleimhaut, am weichen Gaumen und am Zungenrand. Auch Pigmentierungen der Vaginal- und Rektalschleimhaut wurden beobachtet. Das Hautpigment liegt in den tieferen Zellagen des Rete Malpighii und ist eisenfrei. In seltenen Fällen wurde auch Kombination von Morbus Addisoni mit Hämochromatose beobachtet (Foà, Bittorf u. a.). Die Pigmentierung ist außerordentlich häufig. In der Statistik Lewins, die sich auf 561 obduzierte Fälle stützt, findet sie sich in 72 %, doch glaubt Bittorf, daß dieser Wert noch zu niedrig ist.

Der **Verlauf** des Morbus Addisonii ist sehr mannigfaltig. Es gibt perakute Fälle, bei denen die Destruktion der Nebennieren durch Blutungen, Thrombosen etc. erfolgt; hier kann in wenigen Tagen der Tod unter stürmischen cerebralen und intestinalen Erscheinungen eintreten. Die Pigmentierung fehlt.

Über einen sehr interessanten Fall berichtete vor kurzem Brodnitz, den ich genauer anführen will. Es handelte sich um einen 36jährigen kräftig gebauten stark adiposen bisher gesunden Mann. Vor zwei und vier Jahren traten plötzlich heftige Darmkoliken auf, die nach einigen Stunden wieder verschwanden und nur von einer starken Abgeschlagenheit gefolgt waren. Auch jetzt trat wieder ganz plötzlich eine solche Kolik auf. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich, der Puls hart und voll, 50—60 Schläge in der Minute, die Temperatur normal oder leicht subnormal. Auf Morphiuminjektion keine Besserung. Dieser Zustand dauert zwei Tage, dann wird zur Operation geschritten. Am Jejunum, resp. Ileum findet man an drei Stellen auf 10—20 cm den Darm strangartig kontrahiert. Sonst war der Befund negativ. Im Laufe des vierten Tages traten Erscheinungen

von Peritonitis auf. Tympanites, der Puls wurde weich, fadenförmig, sehr frequent. Erbrechen, Temperaturanstieg auf 39, am fünften Tage Exitus. Bei der Autopsie fand sich hochgradige Blähung des Magens und Duodenums, des Dünndarms und des Kolons. Keine Peritonitis. Vollständige Zerstörung der rechten, teilweise Zerstörung der linken Nebenniere. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte die linke Nebenniere an einer Stelle stärkere Bindegewebsentwicklung mit hämorrhagischem Pigment, kurz Zeichen einer früher stattgehabten Blutung.

Als ein weiteres Beispiel führe ich den Fall von Karakascheff an. Ein 18jähriger junger Mann erkrankte plötzlich an Kopf- und Leibschmerzen und fühlte sich sehr unwohl, ging aber noch herum. Erst nach drei Tagen wurden die Erscheinungen stärker, es kam zu Erbrechen und endlich zu Bewußtlosigkeit. Die Autopsie ergab ältere totale Zerstörung der rechten Nebenniere wahrscheinlich durch Thrombose und ganz frische Infarzierung der linken Nebenniere. Der Tod erfolgte fünf Tage nach Beginn der Erkrankung.

In anderen Fällen dauert es immerhin Wochen. Hier tritt die Adynamie schon stark hervor. In dem Falle von Straub entwickelten sich innerhalb von zwei Wochen Asthenie, Adynamie, Pigmentierungen, die eisenfrei waren, der Blutdruck sank nur wenig. Auch psychische Störungen (zuerst mehr Erregung, dann Apathie) traten auf. Die Autopsie ergab ein szirrhöses Karzinom des Pylorus mit Metastasen im retroperitonealen Gewebe besonders am Hilus der linken Niere, in Lungen und Pleura, ferner beiderseitige Thrombose der Nebennieren. Die ältere konnte ungefähr mit dem Beginn der Addisonschen Krankheit zusammenfallen.

Bisweilen wurde auch ein schubweises Auftreten der stürmischen Erscheinungen bei den subakuten Fällen beobachtet. Der chronische Morbus Addisoni zeigt meist Remissionen, mit denen auch die Pigmentierung zurückgehen kann. Es sind Fälle von 10jähriger Dauer beobachtet. Da die Remissionen jahrelang andauern können, so ist große Vorsicht bei der Annahme einer Heilung geboten.

Solche Individuen mit chronischem Morbus Addisoni sind meist sehr labil; körperliche Anstrengungen, Aufregungen oder geringfügige komplizierende Erkrankungen können zu tödlichen Kollapsen führen.

Als ein Beispiel für einen chronischen Verlauf führe ich folgenden Fall an:

Beobachtung XLVI: K. H., 42jährig. Eintritt in die Klinik November 1911. Keine tuberkulöse Belastung, hingegen Gicht in der Familie. Die Erkrankung begann vor zehn Jahren, damals machte sich eine allmählich zunehmende braune Verfärbung der Haut bemerkbar; in den ersten Jahren war die Verfärbung außerordentlich stark, die Haut war größtenteils besonders aber im Gesicht, am Hals, an den Händen und Vorderarmen tief braun, bronzefarben. Seither besteht die Braunfärbung in wechselnder Intensität weiter. Der Patient brachte damals ein Jahr in Davos zu, da die Lungen angegriffen waren. Vor zehn Jahren auch ein Anfall von Gelenkrheumatismus, besonders die Fuß- und Zehengelenke betreffend. Seither mehrfache Attacken, 2—3mal jährlich, wobei die verschiedensten Gelenke abwechselnd ergriffen wurden. Jetzt besteht seit einigen Tagen wieder eine solche Attacke. In dem letzten halben Jahr Körpergewichtsabnahme um 12 kg.

Bei der Untersuchung zeigt die Haut des ganzen Körpers ein braunes Kolorit, besonders stark treten die Pigmentierungen an der Streckseite der Vorderarme, an den Handrücken, im Gesicht und am Hals, ferner in inguine und am Genitale hervor. Die Braunfärbung ist teils diffus, teils mehr fleckig, die einzelnen Flecken sind bis linsengroß. Lippen, Mund und Rachenschleimhaut zeigen zahlreiche senfkorngroße, unregelmäßig begrenzte, braunschwarze Flecken; besonders deutlich ist dies an der Wangenschleimhaut zu sehen. Die Schleimhäute sind blaß, die Haut ist trocken, über der linken Lungenspitze ist der Schall verkürzt, das Atemgeräusch abgeschwächt, Rasselgeräusche sind nicht hörbar. Die Herzdämpfung ist eher klein, die Herztöne sind rein, der Blutdruck nach Gärtner 60, Leber und Milz nicht vergrößert.

Mehrere Gelenke sind gerötet, geschwollen und schmerzhaft, besonders beide

Kniegelenke, rechtes Großzehengelenk, linkes Sprunggelenk, linkes Schultergelenk, rechtes Ellbogengelenk und linkes Handgelenk.

Im Blut keine Harnsäure nachweisbar.

Im Harn nur Spuren von Albumen.

Temperatursteigerung bis über 38°.

Blutzuckerbestimmung (Bernstein) ergibt 0,067 %.

Zahl der Leukocyten normal (8 % eosinophile). Es handelt sich hier um einen chronischen Morbus Addisoni, der seit zehn Jahren besteht und sehr lange Remissionen zeigt. In den letzten Jahren ist der Zustand anscheinend ziemlich stationär, in letzter Zeit neuerdings eine Exazerbation (Gewichtsabnahme!). Dabei besteht Komplikation mit häufig rezidivierendem Gelenkrheumatismus.

Pathologische Anatomie. Angeborene Bildungsfehler des Nebennierenapparates finden sich oft mit anderen Mißbildungen kombiniert. Zander führt 42 Fälle von Hemicephalie an, bei denen die Nebennieren stets verkleinert gefunden wurden. Konstant ist dieser Befund auch bei anderen Mißbildungen dann, wenn die vordere Großhirnhemisphäre fehlt. Wahrscheinlich handelt es sich in solchen Fällen um Aplasie des Rindensystems. Wenigstens fanden Elliot und Armour in einem Fall von Anencephalie das Nebennierenmark und die Paraganglien normal, während die Rinde vollständig fehlte. Czerny fand bei fünf Fällen von angeborenem Hydrocephalus die Nebennierenmarksubstanz völlig fehlend. Ulrich beobachtete bei einem Erwachsenen vollständige Aplasie des Nebennierenmarks; hier müssen wohl die Paraganglien besonders stark entwickelt gewesen sein.

Praktisch wichtig ist die von Wiesel, Hedinger, Goldzieher u. a. beschriebene Hypoplasie des chromaffinen Gewebes, die meist mit Enge des Gefäßsystems, mit Hypoplasie der Genitalien, mit Status lymphaticus und bisweilen mit großem Parenchymwert der Thymusdrüse verbunden ist. Nach Wiesel sind solche Individuen für den Morbus Addisoni besonders disponiert. Akute Zerstörung der Nebennieren kann durch Blutung, durch Thrombose der Nebennierenvenen (Virchow, Carrington, Karakascheff, Goldzieher u. a.) oder durch Vereiterung (Janowsky) erfolgen. Viel häufiger findet sich einfache Atrophie oder Sklerose (Roloff, Simmonds, Bittorf, Goldzieher).

Bittorf stellt 47 Fälle von echter Atrophie resp. Zirrhose der Nebennieren zusammen und fügt selbst noch drei Fälle hinzu. Die Nebennieren sind in solchen Fällen stark verkleinert oder ev. ganz geschrumpft und oft mit der Umgebung verwachsen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt meist eine sehr bedeutende Reduktion des Parenchyms, Verfettung und ev. Nekrose der Zellen. Bei der Zirrhose findet man Verdickung resp. Obliteration der Gefäße und Verwachsung des Organs mit der Umgebung. Die Sklerosen entstehen bisweilen auf luetischer Basis (Schwyzer, Esser). Esser fand Gummen bei einem Neugeborenen mit addisonähnlichen Symptomen. Nach Lichtwitz sind in allen diesen Fällen Pigmentierungen vorhanden. Lichtwitz fand in vier Fällen der Literatur Komplikation mit Sklerodermie und fügt einen fünften hinzu. Am häufigsten ist Tuberkulose der Nebennieren, meist beiderseitig, nicht selten isoliert. Oft finden sich aber sonst im Körper noch tuberkulöse Herde. Unter 549 Fällen der Literatur fand Elsässer in 17 % isolierte Nebennierentuberkulose, in 43 % Kombination mit Lungentuberkulose, bei den übrigen tuberkulöse Herde in anderen Organen.

In 472 Fällen war die Erkrankung der Nebennieren doppelseitig. Auch Tumoren können die Nebennieren zerstören. Bittorf berichtet über zwei Fälle von Hypernephromen mit Addisonsymptomen.

Es gibt nun auch Fälle von Morbus Addisoni, bei denen die Nebennieren gesund gefunden wurden; Nieszkowski und Virchow haben zuerst solche Fälle mitgeteilt. Lewin fand dies in 12 % unter 561 Fällen. Ferner gibt es Beobachtungen, bei welchen klinisch keine Zeichen des Morbus Addisoni vor-

lagen, die Autopsie aber Destruktion beider Nebennieren ergab. v. Neusser sprach daher den Gedanken aus, daß eine Schädigung in den Splanchnicis selbst oder sonst an einem Punkte des sympathischen Systems zu Morbus Addisoni führen könne. Es gibt aber nur wenige Fälle (Jürgens, Bramwell), für welche diese Deutung zutreffen kann; sonst sind Veränderungen im Sympathicus nur selten und meist geringfügig (v. Kahlden, Martineau). Eine Deutung jener oben erwähnten Ausnahmen wurde erst möglich, als man erkannte, daß die Nebennieren nur einen Teil des chromaffinen resp. Interrenalsystems repräsentieren, und seitdem man das Vorkommen akzessorischer Nebennieren mitberücksichtigte.

Ob die völlige oder teilweise Zerstörung der Nebennieren zum Morbus Addisoni führt, hängt davon ab, ob der außerhalb derselben gelegene Teil des Nebennierenapparates mächtig genug entwickelt ist, um die Funktion des zerstörten zu übernehmen, wahrscheinlich auch davon, ob die Zerstörung langsam genug vor sich geht, um Zeit zu vikariierender Hypertrophie zu geben.

Eine lebhafte Diskussion wurde um die Frage geführt, ob der Morbus Addisoni auf eine Erkrankung des chromaffinen Gewebes oder des Interrenalsystems zurückzuführen sei. Wiesel beobachtete in fünf Fällen von Morbus Addisoni, daß das gesamte chromaffine Gewebe zerstört war, während die Rinde weniger affiziert erschien. Er vermutete, daß der destruierende Prozeß primär im chromaffinen Gewebe einsetze und erst sekundär auf die Rinde übergreife. Karakascheff teilte andererseits Fälle mit, bei welchen hauptsächlich die Rinde erkrankt war, und sah in der Erkrankung der Rinde die alleinige Ursache des Addisonschen Symptomenkomplexes. Die Frage ist noch nicht völlig geklärt, doch sprechen die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der neueren Zeit und die physiologischen Forschungen sehr dafür, daß beim Morbus Addisoni eine Funktionsstörung beider Nebennierensysteme vorliegt, ein Standpunkt, der in den neueren Monographien (Bittorf, v. Neusser und Wiesel, Biedl) vertreten wird. Von sonstigen pathologisch-anatomischen Befunden erwähne ich nur die fast regelmäßig beobachtete braune Atrophie des Herzens und die Atrophie der Keimdrüsen. Genaue Untersuchungen über die Hoden liegen von Kyrle vor. Kyrle fand mangelhafte Spermatogenese und auch Veränderungen der interstitiellen Drüse.

Sehr bemerkenswert ist, daß die Nebennieren bei Infektionskrankheiten und Intoxikationen sehr oft besonders stark erkranken. Eine besondere Affinität hat das Diphtherietoxin zu den Nebennieren. Nach Injektion von Diphtherietoxin finden sich im Tierexperiment die Nebennieren immer stark hyperämisch und von Blutungen durchsetzt (Roux und Yersin). Bei den verschiedensten Infektionskrankheiten finden sich häufig Nekrosen, Blutungen, Ödeme der Nebennieren (Oppenheim und Loeper). In manchen Fällen ist eine akute Insuffizienz des Nebennierenapparates und besonders des chromaffinen Gewebes wohl eine wichtige Ursache der Herzinsuffizienz. In solchen Fällen zeigen die Nebennieren einen wesentlich reduzierten Adrenalingehalt (Comessatti, Schmorl, Goldzieher).

Endlich sei noch ein seltener Befund von v. Recklinghausen erwähnt. Bei einem an Konvulsionen verstorbenen 18jährigen Zwerg fand sich eine wahrscheinlich sehr chronische tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren. Ich komme auf diesen Fall später noch zurück.

Pathologische Physiologie der Nebennieren. Die von Brown-Séquard aufgestellte These, daß die Exstirpation beider Nebennieren den Tod der Versuchstiere herbeiführe, hat vielen Widerspruch erfahren. Erst neuere Untersucher — ich erwähne nur Biedl, Hultgren und Anderson —, welche das Vor-

handensein akzessorischer Nebennieren berücksichtigten, haben zu der sicheren Erkenntnis geführt, daß Rindensystem und chromaffines Gewebe in gleicher Weise lebenswichtig sind.

Biedl konnte gleichzeitig den wichtigen Nachweis erbringen, daß nicht der durch Verletzung sympathischer Nervenplexus gesetzte Operationsshock an dem Tod der Versuchstiere schuld sei, da nach Verlagerung der Nebennieren unter die Haut auch die jetzt sehr vereinfachte Entfernung des Organs regelmäßig letal wirkte. Nach Entfernung beider Nebennieren zeigen die Versuchstiere nach einer Latenzzeit zunehmende Apathie, Adynamie, Paresen und Abmagerung; Blutdruck und Körpertemperatur sinken allmählich ab, ebenso der Blutzuckergehalt (Porges, Bierri und Malloisel), Phloridzininjektion erzeugt jetzt keine oder nur minimale Glykosurie (Eppinger, Falta und Rudinger), das Glykogen schwindet rasch aus Leber und Muskeln (Porges), es besteht erhöhte Empfindlichkeit gegen Gifte (O. Schwarz), das Blut soll toxisch wirken; der Tod erfolgt meistens unter Konvulsionen. Dieses Symptomenbild zeigt große Ähnlichkeit mit den perakuten Fällen von Morbus Addisoni. Die Frage, welche Symptome des Morbus Addisoni auf den Ausfall des Rindensystems und welche auf den Ausfall des Marksystems zu beziehen seien, ist heute noch nicht völlig geklärt. Bevor ich auf sie eingehe, möchte ich das Wichtigste, was wir über die physiologische Bedeutung dieser Systeme wissen, kurz erwähnen.

Der wirksame Bestandteil des chromaffinen Gewebes ist das Adrenalin. Nach den wichtigen Vorarbeiten v. Fürths wurde es zuerst von Takamine und Aldrich kristallinisch dargestellt.

Spätere Untersuchungen von Aldrich, v. Fürth, Pauli u. a. führten dann zur Feststellung der Konstitutionsformel. Das Adrenalin ist ein Methylaminoäthanolbrenzkatechin und hat die Formel $C_9H_{13}NO_3$.

Stolz gelang dann die synthetische Darstellung des optisch inaktiven Adrenalins, Flächer die Trennung in das Rechts- und Linksadrenalin. Das Linksadrenalin ist viel wirksamer und mit dem im Körper produzierten identisch (Abderhalden). Wahrscheinlich bildet der Organismus das Adrenalin aus den aromatischen Spaltungsprodukten des Eiweißes, Tyrosin und Phenylalanin resp. Oxyphenylserin (Halle, Fränkel, Friedmann).

Von chemischen Methoden zum Nachweis des Adrenalins seien hier nur erwähnt: die Eisenchloridprobe (Vulpian), die Sublimatprobe (Comesatti), die Jodreaktion (Vulpian, Schur, Fraenkel und Allers), die Kaliumpermanganat-Milchsäureprobe (Zanfrognini).

Ich beschränke mich darauf, die wichtigsten physiologischen Wirkungen des Adrenalins kurz zu skizzieren. Das Adrenalin wirkt durch Verengerung der peripheren Gefäße intensiv blutdrucksteigernd, ferner bewirkt es meist zuerst Pulsverlangsamung, dann Pulsbeschleunigung, erstere ist durch reflektorische Erregung des Vaguszentrums bedingt und gehört zu den sog. Nebenwirkungen des Adrenalins (Biedl). Andere Nebenwirkungen sind die Abflachung der Atmung und nach Biedl vielleicht auch die Steigerung der Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln. Das Adrenalin wirkt auf Magen und Darm erschlaffend, nur auf die drei Sphinkteren (den pylorischen, den ileocökalen und den inneren Analsphinkter) kontrahierend. Der Uterusmuskel wird durch Adrenalin kontrahiert oder erschlafft, je nachdem die fördernden oder hemmenden Fasern überwiegen resp. erregbarer sind (Falta und Fleming). Wahrscheinlich verhält sich die Harnblase ebenso. Unter Umständen tritt Mydriasis auf. Die Nierengefäße reagieren schon auf minimale Dosen mit Erweiterung und Diurese (Jonescu). Adrenalin kann unter Umständen Speichelfluß und Tränensekretion, ja sogar in großen Dosen (beim Meerschweinchen) auch Schweiß-

sekretion hervorrufen (Falta und Iveović). Adrenalin bewirkt Hyperglykämie und Glykosurie (F. Blum, Metzger und Zültzer). Die Hyperglykämie kommt durch Mobilisierung von Glykogen und wahrscheinlich auch durch sekundär gesteigerte Kohlehydratbildung in der Leber zustande (Eppinger, Falta und Rudinger, L. Pollak). Adrenalin steigert den Hungereiweißumsatz. Ferner erhöht es den respiratorischen Stoffwechsel nicht unbeträchtlich. Dabei steigt der resp. Quotient vorübergehend an (Bernstein und Falta). Adrenalin bewirkt in großen Dosen beim Hund Mehrausscheidung von Harnsäure und Allantoin. Adrenalin führt oft zu Temperatursteigerung.

Ferner erzeugt es neutrophile Hyperleukocytose; die eosinophilen Zellen verschwinden dabei aus dem strömenden Blute. Die gleichzeitige Vermehrung der mononukleären Zellen ist eine Nebenwirkung, da sie nach Atropinisierung ausbleibt. Endlich erzeugt das Adrenalin hauptsächlich durch Plasmaaustritt Hyperglobulie (Bertelli, Falta und Schweeger).

Das Adrenalin wirkt (abgesehen von den erwähnten Nebenwirkungen) nur auf die rein sympathischen Nervenendigungen, und zwar auf die sog. Myoneuraljunktion (Langley, Elliot), es ist daher ein reines Sympathicushormon. Die Abgabe von Adrenalin in das Blut der Vena cava inferior ist eine dauernde. Das Nebennierenvenenblut soll ca. $\frac{1}{2}$ millionstel Adrenalin pro ccm enthalten (Ehrmann). Biedl berechnet, daß in 24 Stunden ca. 4,3 mg an das Blut abgegeben werden. Die Adrenalinabgabe kann durch Reizung der Nebennierennerven (Biedl, Asher) gesteigert werden.

Die Annahme, daß die Tätigkeit des chromaffinen Gewebes und damit die Erregbarkeit der Myoneuraljunktion (Baylíß und Starling) von den in der Medulla oblongata gelegenen Zentren aus reguliert werde, ist durch die Erkenntnis wesentlich gestützt worden, daß die Zuckerstichglykosurie durch eine Ausschüttung von Adrenalin durch das chromaffine Gewebe zustande kommt. Schon Blum hatte dies vermutet. Eppinger, Falta und Rudinger hatten ferner darauf hingewiesen, daß bei schilddrüsenlosen Hunden der Zuckerstich ebenso wirkungslos sein könne wie Adrenalininjektion. Nachdem ferner A. Mayer festgestellt hatte, daß beim Kaninchen nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation der Zuckerstich wirkungslos bleibt, haben Waterman und Smit mit der allerdings unzulänglichen Ehrmannschen Reaktion eine Adrenalinanämie nach dem Zuckerstich nachzuweisen versucht. Vollkommen geklärt wurde die Frage erst durch die Untersuchungen von R. Kahn. R. Kahn konnte zeigen, daß nach dem Zuckerstich die Chromierbarkeit der Nebennieren zum größten Teil schwindet und der Adrenalingehalt hochgradig abnimmt. Durchschneidung der Nervi splanchnici verhindert nicht nur, wie schon Claude-Bernard gezeigt hatte, das Auftreten der Zuckerstichglykosurie sondern auch das Zustandekommen jener Veränderungen im Nebennierenmark. Bemerkenswert ist dabei, daß beim Kaninchen die rechte Nebenniere vom rechten und linken, die linke Nebenniere nur vom linken Splanchnikus versorgt wird.

Betrachten wir nun den Weg, den das Adrenalin im Organismus nimmt. Das adrenalinhaltige Kavablut gelangt zunächst ins rechte Herz und in die Lungen. Die Lungengefäße verhalten sich refraktär; hier wird kaum Adrenalin verbraucht (Brodie und Dixon). Von den Lungen gelangt es ins linke Herz und von da in den großen Kreislauf. Die Koronargefäße beider Herzhälften werden durch das Adrenalin erweitert, das Herz also besser durchblutet (Langendorf). Derjenige Teil des adrenalinhaltigen Blutes, welcher das Gehirn durchfließt, büßt ebenfalls von seinem Adrenalingehalt kaum ein; die Hirngefäße erweitern sich (Gerhardt). Hingegen tritt ein starker Verbrauch von Adrenalin in den anderen peripheren Kapillargebieten des Körpers (besonders in den Muskel und im Darm) auf (Elliot, Carnot et Josserand, Falta und Priestley).

Es ist daher anzunehmen, daß das aus jenen Organen abströmende Blut (Extremitätenvenen, Vena portae) adrenalinfrei oder wenigstens adrenalinarm ist. Es ist nun sehr auffällig, daß die Prüfung des arteriellen und venösen Blutes auf seinen Adrenalingehalt mittelst der bekannten biologischen Methoden (Froschaugen-, Gefäßstreifen-, Uterusmethode) in Versuchen von Falta und Fleming eine ebenso starke, ja vielleicht sogar eine etwas stärkere Wirkung des venösen Blutes (Extremität) ergab. Hingegen zeigte nach subkutaner Injektion von Adrenalin das arterielle Blut eine stärkere Wirkung. Wir müssen in der Beurteilung der erwähnten biologischen Methoden daher sehr vorsichtig sein, da die pressorische Wirkung des Blutserums noch auf anderen, bisher unbekannten Faktoren beruhen muß, eine Ansicht, die auch von O. Connor vertreten wird. Auf den Wert der biologischen Methoden des Adrenalinnachweises im Blutserum komme ich später noch zurück. Wie dem auch sei, eine stärkere Entladung des chromaffinen Gewebes muß zu einer ganz bestimmten Blutverteilung führen. Wir finden leichte Hyperämie der Lungen, des Herzens, des Gehirns, der Nieren, stärkere Hyperämie des peripheren Venensystems und vor allem der Leber und der Pfortaderwurzeln, während die übrigen Kapillarsysteme blutarm sind. Die Zweckmäßigkeit dieser Einrichtung liegt auf der Hand. Es wird dadurch eine größere Blutmenge in jene Organe gedrängt, welche der Sitz der lebenerhaltenden Zentren und der Regulation des Stoffwechsels sind, und deren Aktivität erhöht. Eine besondere Stellung nimmt die Leber ein, sie erhält adrenalinfreies resp. -armes Blut durch die Vena portae und wird dadurch stark hyperämisch- und adrenalinhaltiges Blut durch die Arteriae hepaticae; es liegt die Vermutung nahe, daß dadurch ganz besonders günstige Bedingungen für die Wirkung des Adrenalins auf den Stoffwechsel geschaffen werden (Falta und Priestley). Auch E. Neubauer fand mittels der onkometrischen Methode eine bedeutende Hyperämie der Leber nach Adrenalininjektion.

Aus den eben angeführten intensiven und mannigfachen Wirkungen des Adrenalins geht die große physiologische Bedeutung des chromaffinen Gewebes hervor. Es ist anzunehmen, daß es die normale Erregbarkeit der sympathischen Nerven unterhält und daß es sich durch Abstufung der Sekretion an der Regulation des Blutdrucks, der Blutverteilung und des Tonus aller anderen sympathisch innervierten Organe beteiligt; ferner, daß es den Blutzuckerspiegel konstant erhält und wohl auch in andere Faktoren des Stoffwechsels regulierend eingreift, ferner, daß es die Muskelkraft beeinflußt (ob direkt oder via Kohlehydratstoffwechsel ist fraglich), und endlich, daß es auf die Produktion der neutrophilen Leukocyten und den Plasmagehalt des strömenden Blutes Einfluß nimmt.

Über die Funktion des Rindensystems wissen wir noch sehr wenig. Nach Jacoby enthält es eine Oxydase. Lohmann stellte Cholin aus der Rinde dar. Cholin wirkt tonisierend auf die autonomen Nerven. Es findet sich aber auch in vielen anderen Organen, auch wissen wir noch nicht, ob es vom Rindensystem in die Blutbahn abgegeben wird. Die Annahme eines Système cholinogène (Gautrelet) als eines antagonistischen Regulators gegenüber dem chromaffinen System ist noch ungenügend gestützt. Auch die Versuche von Goldzieher scheinen mir in Anbetracht der Bedeutung dieser Frage noch zu wenig sicher.

Ziemlich allgemein wird angenommen, daß dem Rindensystem eine entgiftende Funktion zukommt (Brown-Séquard). Das Blut nebennierenloser Tiere soll giftig sein. Wie schon früher erwähnt, zeigen nebennierenlose Tiere eine größere Empfindlichkeit gegen gewisse Gifte; ein sicherer Beweis für die entgiftende Tätigkeit der Nebennieren kann darin nicht gesehen werden, da man mit Thiroloix annehmen kann, daß der Wegfall der regulatorischen Funktion die allgemeine Widerstandsfähigkeit verringert. Von vielen Autoren wird ange-

nommen, daß die schweren an eine akute Vergiftung erinnernden Erscheinungen von seiten des Intestinaltraktus und des Zentralnervensystems auf dem Ausfall der Rindenfunktion beruhen. Ferner ist noch zu erwähnen, daß im wachsenden Organismus vom Rindensystem mächtige Einflüsse auf die Keimdrüsen und auf die Behaarung ausgehen. Darauf komme ich später noch ausführlich zurück.

Pathogenese der Addisonschen Krankheit. Auch die eben angeführten Ergebnisse der pathologisch-physiologischen Untersuchungen rechtfertigen den Satz, daß der Morbus Addisoni auf einem akuten oder chronischen, mehr oder weniger vollständigen Ausfall der Funktion des Nebennierenapparates beruht.

Wahrscheinlich besteht bei Individuen, die einen Morbus Addisoni akquirieren, häufig von Jugend auf eine gewisse Schwäche der Nebennierenfunktion (Wiesel). Fast immer finden wir pathologische Prozesse, welche den Nebennierenapparat selbst geschädigt haben, doch ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß auch eine Erkrankung der seine Tätigkeit regulierenden nervösen Apparate zu einem gewissermaßen rein funktionellen Morbus Addisoni führen könne.

Sehr schwierig ist das Verständnis der seltenen Fälle von Morbus Addisoni mit einseitiger Erkrankung des Nebennierenapparates, die nach Exstirpation der kranken Nebenniere geheilt wurden. v. Neusser hat eine reflektorische Beeinflussung der gesunden Nebenniere nach Art der reflektorischen Anurie, Bittorf eine Schädigung derselben durch abnorme Stoffwechselprodukte der kranken Nebenniere angenommen.

Von den Symptomen des Morbus Addisoni beruhen auf Funktionsverminderung des chromaffinen Gewebes wahrscheinlich der niedrige Blutdruck, der niedrige Blutzuckerspiegel, die abnorm hohe Toleranz für Traubenzucker, das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie, die Adynamie und die Mononukleose resp. der Status lymphaticus, doch darf bei der Erklärung der Veränderungen im hämatopoietischen Apparat auch die häufig vorhandene Tuberkulose nicht vergessen werden. Auf den Ausfall des Rindensystems werden von den meisten Autoren die Erscheinungen des Magendarmkanals, Erbrechen, Diarrhöen etc. und die psychischen Veränderungen, die Konvulsionen, Delirien, das Koma usw. zurückgeführt. Doch liegen bisher keine sicheren Anhaltspunkte für diese Annahme vor (siehe später).

Sehr schwierig ist die Deutung des Zustandekommens der Pigmentierungen bei Morbus Addisoni. Das Pigment ist stets eisenfrei. Es gibt bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure kein Hämopyrrol und bei der Oxydation keine Hämatinsäure. Man hat daher eine Beziehung zum Blutfarbstoff abgelehnt und in den aromatischen Spaltungsprodukten des Eiweißes (Tryptophan, Tyrosin und auch Adrenalin) die Muttersubstanzen gesehen (S. Fränkel). Erwähnenswert ist ferner, daß Zülzer und Lichtwitz nach Injektion von Adrenalin bei Kaninchen Haut- und Schleimhautpigmentierungen auftreten sahen; ferner beobachteten wir nach Infusion von Adrenalin bei Hunden Reaktionen im Harne, wie sie melanogenhaltige Harne geben. Da nach Eppinger das Melanogen bei Melanokarzinom eine N-Methylpyrrolidinoxykarbonsäure ist und dessen Ausscheidung durch Tryptophanzufuhr gesteigert werden kann, so wäre nicht unmöglich, daß man durch Adrenalinzufuhr eine Mehrbildung von Tryptophan im Körper anregt. Ferner ist erwähnenswert, daß Neuberg in den Tumoren eines Falles von Melanom der Nebennierenrinde ein Ferment nachwies, welches auf Zusatz von Adrenalin resp. Oxyphenyläthylamin eine Pigmentbildung erkennen ließ. Ferner hat Jaeger aus einem Melanom ein Enzym gewonnen, das Adrenalin unter Pigmentbildung zersetzte. Jaeger nimmt

an, daß das Adrenalin die Muttersubstanz für alle eisenfreien Pigmente des Organismus sei. Endlich sei erwähnt, daß nach Meirowsky frisch entnommene Hautstückchen im Brutschrank eine Pigmentvermehrung zeigen und daß nach Königstein diese Pigmentvermehrung in der Haut nebennierenloser Hunde stärker ist. Es wäre daher nicht unmöglich, daß sowohl das chromaffine Gewebe wie die Rinde an der Pigmentbildung beteiligt ist, das erstere, indem es die Muttersubstanzen des Melanogens (Tryptophan) liefert, die letztere, indem sie den weiteren Abbau besorgt. Es könnte so vermehrte Pigmentbildung unter den verschiedensten Umständen auftreten, so beim Morbus Basedowi, wenn die Adrenalinproduktion gesteigert ist, oder beim Morbus Addisoni, wenn die Adrenalinproduktion zwar absolut vermindert, aber vielleicht weniger gestört ist als die Funktion des Rindensystems. Es ließe sich auch verstehen, warum bei akuter Zerstörung des ganzen Nebennierenapparates die Pigmentierung oft ganz ausbleibt. Es soll dies nicht mehr als eine Hypothese sein, welche einer experimentellen Stütze noch bedarf.

Differentialdiagnose. Für die Differentialdiagnose sind Pigmentierungen von großer Bedeutung. Die Zahl der Fälle von Morbus Addisoni ohne Melanoderma ist, wie Bittorf hervorhebt, geringer, als nach den älteren Statistiken zu erwarten wäre. Ähnliche Pigmentierungen finden sich jedoch auch bei normalen Individuen, ferner bei juckenden Hautkrankheiten und Ungeziefer, bei Arsengebrauch, in der Gravidität, bei chronischen Herzleiden und bei Phthisis pulmonum; bei leichteren Graden der letzteren kann durch Abmagerung und bei geringer Hypotonie leicht fälschlicherweise der Verdacht auf Morbus Addisoni geweckt werden; es ist daher wichtig, daß bei allen den aufgezählten Zuständen die Schleimhäute frei bleiben. Bei den kachektischen Tuberkulösen können die Pigmentierungen ganz addisonähnlich werden. Hier ist es überhaupt fraglich, ob die Pigmentierungen nicht direkt auf eine Schädigung der Nebennierenfunktion zurückzuführen sind, eine Ansicht, die Laignel-Lavastine vertreten hat.

Bei der Cirrhose bronzée ist das Timbre der Haut mehr bleigrau; auch hier sind die Schleimhäute nur selten und mehr in diffuser Form befallen (Heller). Hier ist auf die Lebererkrankung und die ev. komplizierende Pankreaserkrankung (Diabetes) zu achten. Natürlich ist daran zu denken, daß auch Kombination von Cirrhose bronzée und Addisonscher Krankheit vorkommen können, wenn der sklerosierende Prozeß bei der Cirrhose bronzée in stärkerem Grade auch den Nebennierenapparat mitergreift (Foà, Bittorf). Bekanntlich sind auch bei der Sklerodermie Pigmentierungen häufig. Daraus darf nicht ohne weiteres auf eine Komplikation der Sklerodermie mit Addisonscher Krankheit geschlossen werden, da Pigmentierungen der Sklerodermie als solcher zugehören. Auch bei der Pellagra werden ähnliche Pigmentierungen beobachtet (v. Neusser). Angaben über die charakteristischen Erytheme in der warmen Jahreszeit sichern die Diagnose. Arsenmelanose und Argyrose zeigen eine andere Farbennuance. Auch bei Leukämie wurden Pigmentierungen beobachtet. v. Neusser vermutete leukämische Infiltration der Nebennieren, später hat Ziegler in einem Falle diese Vermutung bestätigt. Sehr häufig sind Pigmentierungen bei Morbus Basedowi. Die Komplikation mit Morbus Addisoni ist aber sehr selten. Solche Fälle, bei denen die Diagnose durch die Autopsie erhärtet wurde, sind von Fletscher und Greenhow mitgeteilt worden. In vivo wird eine solche Diagnose wohl nur mit großer Vorsicht zu stellen sein, da stark pigmentierte Fälle von Morbus Basedowi mit kachektischen Symptomen, wie sie in den späteren Stadien des Morbus Basedowi vorkommen, leicht den Eindruck eines gleichzeitig bestehenden Morbus Addisoni erwecken können.

Sehr schwierig ist die Abgrenzung gegenüber kachektischen Zuständen

bei okkulten Karzinomen und Lebererkrankungen, bei welchen auch Melanoplaquie der Mundschleimhaut vorkommen kann (Schultze). Hier und in den von Grawitz beschriebenen addisonähnlichen Anämien kann der Nachweis einer Hypoglykämie und einer Mononukleose mit Hypereosinophilie sehr wichtig sein.

Die Diagnose des akuten Morbus Addisoni kann sehr schwierig sein. Brodnitz weist auf die Wichtigkeit des folgenden Syndroms hin: außerordentliche Verlangsamung des vollgespannten Pulses bei normaler Temperatur; anfallsweise auftretende heftige Darmkoliken, Fehlen der Peristaltik und isolierte Darmblähung. Brodnitz vermutet, daß in manchen Fällen von postoperativem spastischem Darmverschluß Thrombose der Nebennierenvenen vorliege.

Die **Prognose** des Morbus Addisonii ist immer sehr dubiös. Die wenigen sicheren Fälle von Heilung betreffen meist luetische Erkrankungen der Nebennieren teils mit, teils ohne spezifische Behandlung (Merckel und Birch-Hirschfeld); in einem Falle von Oesterreich führte die Exstirpation der einen tuberkulös erkrankten Nebenniere zur Heilung. Auch in Fällen von Hypernephromen mit Addisonerscheinungen wurde Heilung durch Operation beobachtet (Bittorf).

Therapie. Im übrigen ist die Therapie sehr wenig aussichtsreich. Die Angaben von Besserung durch subkutane oder perorale Zufuhr von Nebennierensubstanz sind spärlicher als die über negative Resultate. Zufuhr kleiner Dosen von Adrenalin per os sind wohl wirkungslos, da nach unseren Untersuchungen selbst mehr als 20 mg pro die keine besondere Erscheinungen hervorriefen. Nur wenn wir bei Tieren die Dosis noch weit höher steigerten, sahen wir erst nach tagelanger Zufuhr Hyperglykämie auftreten (Falta und Turin). Ich führe hier einen unserer Versuche an:

8,3 kg schwerer Hund 5. III: Blutzuckergehalt: 0,1008%.
Am 8. III. bekommt der Hund täglich 25 ccm einer 1‰ Lösung von Adrenalin durch die Schlundsonde.
Vom 9. bis incl. 16. III. 2 × 25 ccm Adrenalin.
16. III. Blutzucker 0,1552 %.
Vom 19. bis incl. 30. III. 2 × 25 ccm Adrenalin.
30. III. Blutzucker 0,1887 %.
Vom 13. bis 17. III. war im Harn eine Spur Zucker nachweisbar, später war der Harn immer zuckerfrei, enthielt jedoch eine Spur Eiweiß.

Subkutane Injektion von Adrenalin würde auf die Dauer wenig ratsam sein. Boinet sah Kollapserscheinungen. Auch nach Injektion des Glyzerinextraktes aus der ganzen Nebenniere traten in dem Falle Boinets nach einiger Zeit Aufregungszustände, Tremor und Schlaflosigkeit auf. Vielleicht ist doch durch perorale Zufuhr von Tabletten aus dem ganzen Organ ein geringer Erfolg zu erzielen. Nach Magnus-Levy sollen sich die Pigmentierungen bei Morbus Addisoni unter Umständen durch Zufuhr von Nebennierentabletten aufgehellt haben.

Die schönen Untersuchungen von v. Haberer und Stoerk über die Einheilung gestielter Nebennieren in die Niere lassen eine praktische Verwertung leider kaum erwarten, da, abgesehen von der nötigen Stielung, wahrscheinlich nur Autotransplantationen der Nebenniere möglich sind.

Es bleibt nur die symptomatische Therapie übrig. Grawitz empfiehlt Magenspülungen mit Kochsalzlösung, vorwiegend vegetabilische Kost, Vermeidung von Alkohol und Salzsäuremedikation. Grawitz sah einen Fall, der alle Symptome des Morbus Addisoni dargeboten hatte und unter dieser Behandlung genas. Auch die Hautpigmentierungen verschwanden. Der Fall wurde noch drei Jahre hindurch beobachtet. Sehr wichtig ist bei Addisonkranken sicher die Vermeidung jeder stärkeren Anstrengung. Boinet berichtet

über sieben Fälle von rapidem Tod bei Morbus Addisoni unmittelbar im Anschluß an eine stärkere Ermüdung.

Von der Beobachtung ausgehend, daß Hunde nach der Exstirpation der Nebennieren rasch ihr Glykogen bis auf Spuren verlieren, hat O. Porges in einigen Fällen von Morbus Addisoni die Adynamie durch Zufuhr großer Kohlehydratmengen (besonders von Lävulose) mit gutem Erfolg bekämpft. Auch Gautrelet hat über günstige Erfolge berichtet.

Es mögen hier noch einige Bemerkungen über die therapeutische Verwendung des Adrenalins bei andern Krankheiten beigefügt werden. Sehr verbreitet ist die Verwendung des Adrenalins bei Stillung von Blutungen. Ermutigt durch die Beobachtung, daß Tiere enorme Mengen Adrenalin vertragen, haben Turin und ich bei blutendem Ulcus ventriculi die Zufuhr von Adrenalin per os bis auf 3×7 mg pro die gesteigert und bisher sehr günstige Resultate gesehen. Von vielen Autoren wird ferner die ausgezeichnete Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen bei Kollapszuständen (John u. a.) besonders bei Infektionskrankheiten (z. B. von Heubner bei Diphtherie) gerühmt. Nach unseren Untersuchungen steigert Adrenalin beim Menschen auch subkutan den Blutdruck oft auf lange Zeit. Nach unseren Erfahrungen ist die subkutane Injektion in nicht zu pressanten Fällen vorzuziehen.

Einigemal sahen wir auch ein überraschendes Resultat durch perorale Zufuhr von Adrenalin (3×5 mg in je ¼ Glas Wasser) bei obstruierenden Ösophaguskarzinomen, bei denen die Passage wahrscheinlich durch Abschwellung der entzündeten Schleimhaut wieder hergestellt wurde; leider dauerten solche Erfolge immer nur wenige Tage. Ferner ist das Adrenalin durch Neu in die geburtshilfliche Praxis eingeführt worden. Die Gebärmutter gelangt nach Injektion von Adrenalin in einen Kontraktionszustand von tetanischem Charakter Besonders bei der Sectio caesarea hat sich das Adrenalin als wirkungsvoll erwiesen. Es wurde entweder direkt in den Uterus oder subkutan injiziert. Wahrscheinlich dürfte das Pituitrin dem Adrenalin überlegen sein, da es bei gleicher Wirksamkeit weniger schädlich ist.

Auch bei der Phosphorvergiftung dürfte die Anwendung von Adrenalin erfolgreich sein. E. Neubauer und Porges beobachteten, daß bei phosphorvergifteten Tieren die Chromierbarkeit des chromaffinen Gewebes verschwindet; die beiden Autoren führen den Kohlehydratschwund in der Leber, die konsekutive Verfettung derselben und die Hypoglykämie (E. Neubauer und Frank und Isaac) auf den Ausfall des chromaffinen Gewebes zurück und konnten tatsächlich durch Adrenalinzufuhr in den meisten Fällen diese Symptome verhindern.

Über die Behandlung der Osteomalacie mit Adrenalin siehe Kapitel Keimdrüsen (Anhang).

2. Isolierte Ausfallserscheinungen der Nebennierenrinde.

Bei Besprechung der Pathogenese des Morbus Addisoni wurde darauf hingewiesen, daß man über den Anteil, den die Zerstörung der Nebennierenrinde am Symptomenkomplex des Morbus Addisoni hat, noch nichts Sicheres weiß. Es wurden zwar von manchen Autoren die Intoxikationserscheinungen, die sich bei akuten Fällen und in den Endstadien des Morbus Addisoni einzustellen pflegen, auf den Ausfall der Nebennierenrinde bezogen. Bisher hat uns aber die experimentelle Pathologie noch keine sicheren Anhaltspunkte für diese Annahme gegeben. Auch die klinische Beobachtung scheint mir, wie aus dem Folgenden hervorgehen wird, diese Annahme nicht zu stützen.

Betrachten wir zuerst die Mißbildungen. Bei der Anencephalie findet sich,

wie eingangs ausgeführt wurde, neben Anomalien in der Entwicklung der Genitalorgane auch Aplasie der Nebennieren. Apert weist darauf hin, daß bei der Aplasie der Nebennieren der Rindendefekt die Hauptrolle zu spielen scheint. Ich erwähne nochmals den von Elliot und Armour mitgeteilten Fall von Anencephalie, bei dem Nebennierenmark und Paraganglien intakt waren. Auch da, wo die Nebennieren ganz fehlen, können wie in dem Falle von Apert die Paraganglien normal sein. Die Aplasie der Nebennierenrinde beim Neugeborenen ist um so bemerkenswerter, als hier die Nebennierenrinde bekanntlich besonders mächtig entwickelt ist.

Nun geben uns die Erscheinungen, die bei Adenomen der Nebennierenrinde unter Umständen zu beobachten sind, einen Fingerzeig, in welcher Richtung die Ausfallserscheinungen der Nebennierenrinde zu suchen sind. Wir werden später sehen, daß bei solchen Hyperplasien der Nebennierenrinde im jugendlichen Alter abnorm schnelles Wachstum des Organismus, prämature Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere und der Genitalien und bei Erwachsenen abnorme Behaarung aufzutreten pflegt. Es liegt daher der Gedanke nahe, daß dort, wo Erscheinungen entgegengesetzter Richtung sich entwickeln, eine Insuffizienz der Nebennierenrinde vorliegen könne.

Ferner habe ich im Kapitel Hypophyse einen Fall von hypophysärer Dystrophie mitgeteilt, bei dem sich die Krankheit erst im späteren Lebensalter entwickelte und zu einer starken Rückbildung der Behaarung am Stamm und im Gesicht führt. Die Nebennierenrinde fand sich in diesem Fall beiderseits hochgradig sklerosiert. Wir werden ferner später bei der multiplen Blutdrüsensklerose sehen, daß eine Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere beim Mann zwar durch den Ausfall der Keimdrüsenfunktion eintreten könne, daß aber bei der Frau der bloße Ausfall der Keimdrüsenfunktion für gewöhnlich eine deutliche Rückbildung nicht zur Folge hat. Erst bei Fällen, bei denen der sklerosierende Prozeß zahlreiche Blutdrüsen ergreift, scheint beim Weibe eine deutliche und beim Mann eine hochgradige Rückbildung der Behaarung und der Genitalorgane einzutreten. In den Fällen von multipler Blutdrüsensklerose, bei welchen eine Autopsie vorliegt, wurde aber bisher immer eine starke Sklerosierung der Nebennierenrinden gefunden. Ferner wäre beim Eunuchoidismus darauf zu achten, ob nicht in solchen Fällen neben der Hypoplasie der Keimdrüsen sich auch eine solche der Nebennierenrinden findet.

Endlich haben Variot und Pironneau einen Fall beschrieben, der durch hochgradige Wachstumsstörung, durch Fehlen jeglicher Behaarung (auch Augenbrauen, Wimpern, auch fast völliges Fehlen der Behaarung am Kopf) und durch ein greisenhaftes Aussehen ausgezeichnet war. Sie bezeichnen diesen Fall als Nanisme type senile, und weisen auf zwei ganz analoge Beobachtungen von Gilford Hastings resp. Sir Hutchinson hin. In dem letzteren Falle wurden bei der Autopsie die Nebennieren sklerotisch gefunden. Variot nimmt daher an, daß diese Vegetationsstörung auf einem Ausfall der Nebennierenrindenfunktion beruhe. Es scheint mir aber in dem Falle von Hutchinson die Untersuchung der anderen Blutdrüsen eine ungenügend genaue gewesen zu sein. Auch Gilford Hastings weist darauf hin. Ich halte es nicht für unmöglich, daß diese Fälle multiple Blutdrüsensklerosen im Kindesalter darstellen, obwohl ich nicht in der Lage bin, dies zu beweisen. Es lassen sich gegen diese Annahme vielleicht auch einige Einwände machen. Immerhin will ich diese Fälle erst bei der multiplen Blutdrüsensklerose genauer besprechen.

Es ist auch zweifelhaft, ob der von v. Recklinghausen beschriebene Zwerg unter die Rindeninsuffizienz einzureihen ist. Bei einem 18jährigen an Konvulsionen verstorbenen Zwerg fand v. Recklinghausen eine wahrscheinlich chronische tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren. Das Individuum

war 95 cm hoch und 10½ kg schwer. Diese Maße entsprechen ungefähr einem 3—4jährigen Kinde. Die Dimensionen des Körpers waren proportioniert. Die Epiphysenfugen waren erhalten, der Penis und die Hoden waren ziemlich klein. Wenn man schon an einen Nebennierenausfall als Ursache der Wachstumsstörung denken wollte, so müßte man wohl die Nebennierenrinde anschuldigen, da Hypoplasie des chromaffinen Gewebes eher hochaufgeschossene schwächliche Individuen erzeugt. Ich halte es aber für wahrscheinlicher, daß hier ein echter Zwergwuchs vorliegt und die Nebennierenverkäsung eine zufällige Komplikation darstellt.

Überblicken wir das vorliegende Material nochmals, so scheint es fraglich, ob die bisher vorliegenden Beobachtungen auf einen isolierten Ausfall der Nebennierenrindenfunktion überhaupt zurückzuführen sind. Die Beobachtungen scheinen aber in dem Sinne zu sprechen, daß von der Nebennierenrinde ein fördernder Einfluß auf die Genitalsphäre und speziell auf die Behaarung ausgeht, eine Annahme, die, wie wir sehen werden, durch entsprechende Erscheinungen bei hyperplastischen Zuständen der Nebennierenrinde eine wesentliche Stütze erfährt. Für die Annahme, daß Ausfall der Nebennierenrinde zu Intoxikationserscheinungen führt, kann aus diesen Beobachtungen jedenfalls kein Anhaltspunkt gewonnen werden.

b) Überfunktionszustände des Nebennierenapparates.

Hier interessieren uns hauptsächlich die **Tumoren** des Nebennierenapparates, die wenn auch nicht immer so doch häufig mit Überfunktionszuständen einhergehen.

1. Tumoren, welche vom chromaffinen Gewebe ausgehen,

scheinen sehr selten zu sein. Küster beschrieb zwei Fälle von Gliomen der Nebenniere; der eine Fall betraf ein 14 monatliches Kind, dessen rechte Nebenniere völlig in einen Tumor umgewandelt war, in der linken Nebenniere fand sich an Stelle des Marks ein Tumor. Es waren zahlreiche Metastasen vorhanden.

In dem zweiten Falle handelte es sich um einen zufälligen Befund. Küster deutete diese Tumoren als Gliome, Wiesel als aus Bildungszellen des Sympathicus bestehend, doch hat Schilder neuestens ein sicheres Gliom des Sympathicus beschrieben und auch den Fall Küsters als Gliom aufgefaßt. Weiterhin sind chromaffine Tumoren, teilweise auch von den Paraganglien ausgehend, von Weichselbaum, Manasse, Stangl, Mönckeberg und Kolisko beschrieben worden. In dem Falle von Kolisko (mitgeteilt von v. Neusser und Wiesel) handelte es sich um einen kräftigen sonst gesunden Mann, der plötzlich bei einer Kokainanästhesierung wegen Zahnextraktion starb. Es fand sich eine doppelseitige Nebennierengeschwulst aus chromaffinem Gewebe mit sehr reichlichem Adrenalingehalt. v. Neusser und Wiesel deuten diesen Fall als Adrenalinintoxikation durch Freiwerden großer Adrenalinmengen. Sehr interessant ist ein Fall von Wiesel, ein Sympathicustumor bei einem zweijährigen Kind mit Arteriosklerose, welche der durch Adrenalin beim Tier experimentell erzeugten Sklerose histologisch glich. Es scheinen also diese Tumoren mit Überfunktion des chromaffinen Gewebes einhergehen zu können. Dafür spricht auch die häufig beobachtete Herzhypertrophie.

Ferner wäre hier ein Fall von Kawashima zu erwähnen. Bei diesem fanden sich multiple Hautfibrome von den Bindegewebsscheiden der Nerven ausgehend und gleichzeitig Nebennierenmarktumoren. Kawashima diskutiert den Zusammenhang von Neurofibromen mit Erkrankungen des Nervensystems. Er weist darauf hin, daß die Neurofibrome sehr häufig mit Allgemeinerschei-

nungen, (Ernährungsstörung, intelektueller Störung, gastrointestinalen Leiden, gewissen Sehstörungen, Kopfschmerzen, Krämpfen, depressiven Zuständen und Veränderungen in der Sexualsphäre) einhergehen und glaubt, daß sie ebenso wie die Allgemeinerscheinungen Symptome einer Erkrankung des Nervensystems seien. Ferner seien noch zwei Fälle von Paragangliomen erwähnt, die M. Herde mitteilt. In beiden Fällen handelte es sich um chromaffine Tumoren, in dem einen Fall bestand Arteriosklerose, in dem anderen genuine Schrumpfniere. Endlich erwähne ich noch einen Fall von Suzuki (chromaffiner Tumor des Nebennierenmarks) und von E. Hedinger (Struma medullaris cystica suprarenalis).

Die Frage, ob es außer bei Tumoren Überfunktionszustände des chromaffinen Gewebes gibt, ist in der letzten Zeit viel diskutiert worden. Es ist merkwürdig, daß sich zahlreiche Autoren dieser Frage gegenüber, wenigstens soweit sie das chromaffine Gewebe betrifft, völlig ablehnend verhalten. Bei den Tumoren des chromaffinen Gewebes haben wir eine Reihe von klinischen Zuständen kennen gelernt, die man mit großer Wahrscheinlichkeit als Folgen einer gesteigerten Funktion des chromaffinen Gewebes auffassen kann.

Ist man nun berechtigt, ähnliche klinische Zustände als Ausdruck einer Überfunktion des chromaffinen Gewebes aufzufassen, auch wenn ein pathologisch-anatomisches Korrelat hierfür bisher nicht nachzuweisen war?

Ursprünglich haben französische Autoren (Pilliet, Vagues, Aubertin et Ambard) versucht, die Blutdrucksteigerung bei der interstitiellen Nephritis durch eine Funktionssteigerung der Nebennierenrinde zu erklären, da sie mehrfach bei Fällen mit Hypertonie auffallend große Nebennierenrinden beobachteten. Josué hat ein gleiches für die mit Hypertonie einhergehende Atheromatose angenommen. Nachdem man aber die Bedeutung des chromaffinen Gewebes für die Blutdruckregulation erkannte, faßte sie Beaujard als Regulativ gegen die vermehrte Zirkulation giftiger Stoffe im Organismus auf, welche durch die verminderte Eliminationsfähigkeit der Nieren bedingt würde. Eine hinreichende Begründung dieser Hypothese steht heute noch aus. Vorderhand scheint das chromaffine Gewebe allein für die Pathogenese dieser Zustände bedeutungsvoll zu sein, sofern man sie überhaupt mit dem Nebennierenapparat in Beziehung bringen will. Es wäre daher die Frage so zu formulieren, ob sekundäre Überfunktionszustände des chromaffinen Gewebes als Reaktion auf anderweitige Prozesse im Körper vorkommen, die ev. durch einen dauernden reflektorischen Übererregungszustand in den in der Medulla oblongata oder im Hirnstamm gelegenen Zentren dieses Systems ausgelöst würden; auch wäre noch die Möglichkeit, die wir auch beim Morbus Basedowi diskutierten, in Erwägung zu ziehen, daß diese Zentren sich aus einem noch nicht durchsichtigen Grunde primär in einem Übererregungszustand befinden. In diesem Fall könnten wir von einer echten Neurose sprechen.

Wiesel war der erste, welcher die mit Hypertonie einhergehenden Krankheitsprozesse auf einen Überfunktionszustand des chromaffinen Systems zurückführte. Er fand bei 22 chronischen und einigen akuten Fällen von Nephritis, ferner in einem Falle von Aorteninsuffizienz — alle Fälle zeigten Herzhypertrophie — Hyperplasie des chromaffinen Gewebes, welche sowohl das Nebennierenmark wie die Paraganglien betraf. Später haben Schur und Wiesel versucht, den gesteigerten Adrenalingehalt des Blutserums in solchen Fällen mittelst der Ehrmann-Meltzerschen Reaktion nachzuweisen. Die Hyperplasie des chromaffinen Gewebes wurde von zahlreichen Autoren, von denen ich nur Schmorl, Goldzieher und Molnar und Comesatti nenne, bestätigt. Schmorl und Goldzieher fanden auch den Adrenalingehalt der Nebennieren vermehrt. Andere Autoren wie Bittorf hingegen fanden keine Hyperplasie. Einzelne negative Fälle scheinen mir nicht viel zu beweisen, da nicht in jedem

Fall von Überfunktion die Hyperplasie deutlich sein muß. Mehr Widerspruch haben die Angaben über den vermehrten Adrenalingehalt des Serums erfahren. Sicher ist — damit stimmen eigene Erfahrungen überein —, daß in zahlreichen Fällen mit bedeutender Hypertonie die Froschaugenmethode versagt. Aber auch andere feinere biologische Methoden gaben negative Resultate; so fand Schlayer mit der Meierschen Gefäßstreifenmethode, A. Fränkel mittelst der myographischen Methode das Serum von Nephritikern sogar weniger wirksam als normales Serum. Die Verhältnisse werden, wie Schlayer feststellte, durch das artfremde Serum in unübersehbarer Weise kompliziert. Die myographische Methode ist aber schon aus dem Grunde schwer zu beurteilen, da Fleming und ich auch bei Verwendung reiner Adrenalin-Ringerlösung Hemmung der Bewegungen und des Tonus des Kaninchenuterus sahen. O. Connor war mittelst der Laewen-Trendelenburgschen Froschmuskelmethode zu dem gleichen Resultat gekommen. O. Connor fand, daß die Aktivität des Serums nicht nur durch seinen Adrenalingehalt, sondern auch durch andere Substanzen bedingt werde, die erst bei der Gerinnung ins Serum gelangen. Wir können also nur soviel sagen, daß durch die biologischen Methoden bisher ein sicherer Beweis für den gesteigerten Adrenalingehalt des Serums nicht erbracht worden ist. Ich möchte darin aber keine Veranlassung sehen, die Lehre von Schur und Wiesel abzulehnen. Dafür sprechen außer der erwähnten Hyperplasie des chromaffinen Gewebes die gesteigerte Diurese, der von E. Neubauer nachgewiesene erhöhte Blutzuckerspiegel und, wie ich glaube, auch Veränderungen in der Blutverteilung, welche mit denen bei experimenteller Hyperadrenalinämie übereinstimmen. Wir sehen sehr häufig kongestive Zustände in den Lungen, im Gehirn (Retinalblutungen, Apoplexien) und in der Leber. Bei beginnender Dekompensation tritt häufig die Leberschwellung zuerst hervor. Ferner sehen wir in solchen Zuständen im Beginn häufig einen leichten Grad von Hyperglobulie, später ist allerdings häufig die Zahl der roten Blutkörperchen herabgesetzt (destruierender Effekt der chronischen Adrenalisierung auf die Erythropoiese). Endlich fanden wir die Zahl der neutrophilen Zellen meist an der oberen Grenze der Norm oder dieselbe leicht überschreitend.

Auf die Frage, warum die interstitielle Nephritis mit Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes verbunden ist, möchte ich hier nicht näher eingehen. In vielen Fällen z. B. bei der Scharlachnephritis ist die Nierenerkrankung das Primäre; in anderen Fällen kann die Schrumpfniere nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Atherosklerose der kleinen Gefäße sein; eine solche allgemeine Atherosklerose muß aber durch Vermehrung der Widerstände reflektorisch zur Hypertonie führen, wenn die nötige Blutmenge durch das Kapillarsystem der Muskeln usw. getrieben werden soll. Endlich ist denkbar, daß die Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes (z. B. bei den Sympathicustumoren, vielleicht auch bei der prämaturen Arteriosklerose der Diabetiker resp. beim Übergang des Diabetes in Schrumpfniere) das primäre Moment ist (Franks hypertonische Diathese.)

Noch weniger geklärt ist die Bedeutung des chromaffinen Gewebes für das Zustandekommen der Atheromatose. Bekanntlich gelingt es durch chronische Adrenalisierung beim Kaninchen Sklerose der großen Gefäße zu erzeugen (Josué, Erb u. a.). Diese ist eine Mediaerkrankung. Bei den bei Sympathikustumoren beobachteten Gefäßveränderungen handelte es sich tatsächlich um Mediaerkrankungen. Braun konnte aber auch durch intravenöse Injektion minimaler Dosen von Adrenalin Atheromatose der kleinen Gefäße hervorrufen. Die gewöhnliche Arteriosklerose der großen Gefäße, die ohne Blutdrucksteigerung einhergeht, hat jedenfalls mit dem chromaffinen Gewebe nichts zu tun; sie beruht auf einer primären Degeneration der elastischen Elemente.

Zum Schluß noch einige Bemerkungen über den Einfluß einer Überfunktion des chromaffinen Gewebes auf den Kohlehydratstoffwechsel. Bei den Hypertonien findet sich, wie schon erwähnt, Hyperglykämie. Die Nieren stellen sich aber auf den ganz allmählich steigenden Blutzuckerspiegel ein, ohne daß es zur Glykosurie kommt (v. Noorden). Bei manchen Formen des Diabetes mellitus und besonders bei den vorgeschrittenen Fällen spricht vieles dafür, daß auch hier eine geringe Überproduktion von Adrenalin statthat (Falta, Newburgh und Nobel). Daß sie sich dem Nachweis durch die bisher bekannten biologischen Methoden entzieht, kann nicht wundernehmen, wenn wir einerseits die Unzulänglichkeit der biologischen Methoden (siehe oben) bedenken und andererseits berücksichtigen, welch ungeheuere Verdünnung 1 mg subkutan injizierten Adrenalins, welches unter Umständen viele Gramm Zucker in den Harn treiben kann, beim Menschen erfährt. Eine so geringe Steigerung der Adrenalinproduktion kann wohl auch dauernd durch die Gegenregulationen ausgeglichen werden, ohne zur Blutdrucksteigerung zu führen. Hingegen scheint sie toxische Komponente zu dissoziieren; darauf weist die so häufig beim Diabetes zu beobachtende prämature Arteriosklerose hin. Ein genaues histologisches Studium derselben steht allerdings noch aus. Endlich sei noch auf den häufigen Übergang von Diabetes in Schrumpfniere hingeweisen. Aus den angeführten Gründen scheint mir der ablehnende Standpunkt, den G. Bayer, Bröking und Trendelenburg gegen die Annahme einer Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes bei gewissen Formen des Diabetes mellitus eingenommen haben, vorderhand nicht gerechtfertigt zu sein.

2. Tumoren, die von der Rinde ausgehen.

Diese scheinen ein größeres klinisches Interesse als die Tumoren des chromaffinen Gewebes zu besitzen. Die Erkenntnis, daß sie mit Überfunktion des Rindensystems einhergehen können, ist erst eine Errungenschaft der neuesten Zeit. Wir können in klinischer Beziehung zwei Gruppen von Rindentumoren unterscheiden. In die eine Gruppe gehören hauptsächlich die Sarkome, Lymphosarkome, Karzinome, Alveolärsarkome, Endotheliome, die melanotischen Karzinome und die Cysten (Literatur bei Bulloch und Sequeira, Frew, Glynn, Tilestone, Winkler, Hanschen und Arnaud). Diese scheinen nur die gewöhnlichen Symptome eines benignen oder malignen Tumors zu erzeugen. Auf diese Tumoren soll hier nicht weiter eingegangen werden. Die andere Gruppe umfaßt die zahlreichen Fälle von Adenomen der Rindensubstanz.

Diese zeigen große Verschiedenheiten in ihrem Ausgangspunkt. Sie können von der Nebennierenrinde selbst ausgehen, sie können aber auch von versprengten Keimen des Rindensystems in der Niere, in den Genitalien usw. ihren Ausgang nehmen. Bei solchen Adenomen kann es sich um einfache Hyperplasien handeln, die entweder symptomlos verlaufen oder nur die lokalen Tumorerscheinungen hervorrufen oder sie nehmen malignen Charakter an und zeigen dann große Neigung zur Metastasenbildung. Endlich können diese Tumoren außer den erwähnten Tumorsymptomen noch zu tiefgreifenden Änderungen des Organismus führen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als Ausdruck der Überfunktion der Rinde betrachtet werden können. Bevor ich auf die klinischen Erscheinungen eingehe, möchte ich noch auf die Feststellung Bournevilles hinweisen, daß sich bei Idioten mit „Sclérose tubéreuse du cerveau" regelmäßig auch Knoten in der Nebennierenoberfläche finden, die Pellizzi als Nebennierenadenome erkannte.

Die Hypernephrome bestehen aus runden ovalen oder vieleckigen Zellen von epithelialem Charakter. Die Zellen sind oft sehr vielgestaltig. Da die Nebennierenrinde mesodermalen Ursprungs ist, so ist es begreiflich, daß die Zellen

oft wieder mesodermalen Charakter annehmen und sich in ihrem histologischen Aufbau den primitiven Sarkomen nähern (Glynn). Sie unterscheiden sich aber immer von den richtigen Nebennierensarkomen; wirkliche Drüsenlumina werden bei den Hypernephromen nie beobachtet (Woolley).

Die klinisch einfachste Form ist durch die sog. Grawitzschen Tumoren respräsentiert. Sie können von der Niere (Grawitz), aber auch von den Ovarien (Vonwiller) oder vom Schwanz des Pankreas (R. Mohr) ausgehen. Ihre Entstehung aus versprengten Nebennierenkeimen wird in jüngster Zeit von Stoerk und Zehbe bestritten, während R. Mohr wieder für diese Genese eintritt. In klinischer Hinsicht bedeutungsvoll ist, daß sie nie mit Veränderung der Sexualsphäre einhergehen. Dies spricht zweifellos im Sinne von Stoerk und Zehbe. Man müßte höchstens annehmen, daß es sich bei den Grawitzschen Tumoren um Strumen der Nebennierenrinde handelt, die analog den Strumen der Schilddrüse nicht mit Überfunktionserscheinungen einherzugehen pflegen.

Die Grawitzschen Tumoren können bei größerem Wachstum zu lokalen Beschwerden (Schmerzen in der Lendengegend, Interkostal- oder Oberschenkelneuralgien, Stauungserscheinungen, ev. durch Druck auf die Niere zu Hämaturie, Albuminurie, Cylindrurie etc.) führen; oder sie entarten malign und führen zu Metastasen und Kachexie. Westphal hat 94 Fälle aus der Literatur zusammengestellt und seiner Statistik sieben neue hinzugefügt.

Bei den Grawitzschen Tumoren kommt es häufig zur Bildung von Erweichungscysten mit charakteristischem, ev. durch die Punktion nachweisbarem schokoladefarbenen Inhalt.

Zwar gibt Westphal Symptome an, welche auf eine Überfunktion des chromaffinen Gewebes hindeuten. Er fand in zwei von seinen sieben Fällen vorübergehende Glykosurie, in drei Fällen relative Vermehrung der neutrophilen Zellen und eine deutliche Blutdrucksteigerung in den Anfangsstadien. Ich glaube, daß diese Symptome nur sekundärer Natur sind, hervorgerufen durch eine anfängliche Reizung der Marksubstanz durch den wachsenden Tumor. Erwähnenswert ist, daß Bittorf in zwei Fällen von einseitigem Hypernephrom auch Erscheinungen des Morbus Addisoni (Abmagerung, Mattigkeit und Pigmentierungen und tiefen Blutdruck) fand. In diesen Fällen bestand auch Lymphocytose. Es scheint mir dies eine Bestätigung meiner Ansicht zu sein, daß die Erscheinungen von seiten des chromaffinen Gewebes (Reizung oder Ausfall) nur sekundärer Natur sind. Bittorf beobachtete in seinen Fällen auch leichte psychische Störungen und vermutet, daß ihnen diagnostische Bedeutung zukomme, da sie bei Tumoren der Niere fehlen (v. Strümpell). Beide Fälle Bittorfs wurden durch Operation geheilt, nur die Pigmentierungen blieben unverändert.

Vielleicht gehören auch die folgenden beiden Fälle hierher. v. Neusser erwähnt einen 25 jährigen Mann mit sehr gespanntem Puls und multiplen Hämorrhagien im Gehirn. Die Sektion ergab Karzinom der einen Nebenniere; Gefäßsystem und Nieren waren normal.

v. Neusser zitiert noch einen Fall von Fränkel: 18 jähriges Mädchen, mit Kopfschmerzen, Erbrechen, hochgespanntem Puls. Bei der Sektion fand sich ein gefäßreiches Neoplasma der linken Nebenniere; die Nieren waren normal. Auch hier könnte die Überfunktion des chromaffinen Gewebes als ein Reizsymptom aufgefaßt werden. Umgekehrt kann es bei stark wachsenden Rindentumoren auch zu Ausfallserscheinungen von seiten des chromaffinen Gewebes kommen.

Von viel größerem Interesse für die Lehre von der inneren Sekretion sind diejenigen Adenome der Nebennierenrinde, welche mit Überfunktion der Rinde einhergehen. Im klinischen Bild dieser Fälle scheint ein bedeutsamer

Unterschied zu sein, je nachdem dieser Vorgang sich im ganz kindlichen oder im juvenilen resp. erwachsenen Organismus abspielt.

I. Bei Entwicklung socher überfunktionierender Rindentumoren **im kindlichen Organismus** kommt es zu enorm beschleunigter Entwicklung des Körpers und zu prämaturer Entwicklung der Genitalien. Solche Fälle sind beschrieben von Cooke, 7jähriges ♀, Tilesius, 4jähriges ♀, Ogle, 3jährig. ♀, Calcott-Fox, 2jährig. ♀, Orth, 4½jährig. ♀, Dobbertin, 14 monatl. ♀, Ritsche, 4jähr. ♀, Bulloch und Sequcira, 11jähr. ♀, Linser, 5½jähr. ♂, Adams 14¾jähr. ♂. In dem Falle Adams setzte die Pubertät mit zehn Jahren ein. Der Knabe war groß und muskelstark. Bei der Autopsie fand sich ein Tumor der linken Nebenniere, von der Rinde ausgehend. Eine sorgfältige Zusammenstellung der Literatur findet sich bei Neurath und neuerdings bei Glynn. Ferner sind Fälle mitgeteilt von Guthrie und Emery W. d'Este (4½jähriger Knabe, fett, groß, Tumor der Nebennierenrinde), von Richards (7jähriges Mädchen), von Glynn und von French (mitgeteilt von Glynn), vielleicht gehört auch der Fall von Guinon und Bijou hierher (keine Autopsie).

Ich führe einige Fälle genauer an. In dem Falle Linsers handelte es sich um einen 5½jährigen Knaben, der wie ein Jüngling aussah und darum auf die Männerabteilung des Spitals aufgenommen wurde. Er war 138 cm hoch, der Penis war 8—9 cm lang, die Hoden von Taubeneigröße, die Prostata wie bei einem 15jährigen, die Muskulatur war gut entwickelt. Die Körpergröße, die Ossifikation, das fast vollständige Dauergebiß entsprachen völlig den Verhältnissen eines 15jährigen Knaben. Die Oberlänge war größer als die Unterlänge; es waren also kindliche Dimensionen in potenzierter Form vorhanden. Die Hypophyse war normal, es bestand Adipositas.

Im Falle von Bulloch und Sequeira handelte es sich um ein 11jähr. ♀, das wie eine 40jähr. Frau aussah. Mit 9¾ Jahren hatte sich die Menstruation eingestellt und von diesem Zeitpunkt eine zunehmende Adipositas entwickelt; das Mädchen war 4 Fuß 6 Zoll hoch und wog 6 Stones 3 Pfund. Die Brüste waren voll entwickelt. Es waren lange Haare an den Genitalien vorhanden. Die Autopsie ergab einen großen Tumor der linken Nebenniere bestehend aus Zellen der Zona fasciculata mit zahlreichen Metastasen, Hyperplasie der Thyreoidea und der Epithelkörperchen, einen vollentwickelten Uterus und große Ovarien mit Corpora lutea jüngeren Datums.

Im Falle von Richards handelte es sich um ein 7jähriges Mädchen. Vom 5. Lebensjahr entwickelten sich die Schamhaare und Haare im Gesicht. Mit 7 Jahren sah sie wie ein 20jähriges Mädchen aus, die Haare an den Genitalien waren vollständig entwickelt, Backen- und Schnurrbarthaare waren vorhanden. Es fand sich ein großer Tumor der Nebennierenrinde. Der Fall von Glynn betraf ein 5jähriges Mädchen. Im dritten Lebensjahr traten Schmerzen im Leib und Kopf auf, Schwellung des Leibes, in letzter Zeit Apathie. Sie war so groß wie ein Mädchen von 14 Jahren und dabei fett. Es fanden sich Haare an der Oberlippe, Schamhaare und Haare am Rücken. Die Geschlechtsorgane waren nicht besonders entwickelt. Es fand sich ein großer Tumor der Nebennierenrinde; Ovarien und Hypophyse waren normal. Im Falle von French (7jähriges Mädchen) begann die abnorme Behaarung sich schon im 18. Monat zu entwickeln. Die Genitalorgane waren sehr groß; auch hier fand sich ein Nebennierentumor.

Es handelte sich also fast immer um Mädchen. Von 17 Fällen, die Glynn zusammenstellt, gehören 14 dem weiblichen Geschlecht an. Das Gemeinsame im klinischen Bild dieser Fälle ist, wie Neurath hervorhebt, die vorzeitige exzessive Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere und des äußeren

Genitales. Neurath betont, daß bei dieser Kategorie der prämaturen Geschlechtsentwicklung die Funktion der generativen Anteile hingegen nicht vorzeitig entwickelt sei. Das trifft allerdings, wie der geschilderte Fall von Bulloch und Sequeira zeigt, nicht immer zu, weist aber auf eine besonders innige Beziehung zwischen Nebennierenrinde und interstitieller Drüse hin. Ferner ist fast allen Fällen die Adipositas, ferner das beschleunigte Körperwachstum wahrscheinlich mit Erhaltenbleiben der infantilen Dimensionen, die beschleunigte Ossifikation und Dentition gemeinsam. Die Entwicklung der Psyche solcher Kinder hält mit der Körperentwicklung gewöhnlich nicht gleichen Schritt. Auch die Entwicklung des Geschlechtstriebes geht meist langsamer vor sich.

II. Die Erscheinungen, die bei Entwicklung von Hypernephromen im juvenilen oder reifen Organismus auftreten, sind ebenfalls durch eine mächtige Beeinflussung der sexuellen Sphäre ausgezeichnet. Auch hier möchte ich auf die vorliegende Kasuistik genauer eingehen. Der Fall von Bortz und Thumim betraf ein 16¾jähriges Mädchen. Dieses hatte sich zuerst ganz normal entwickelt, dann hörten die Menses auf und es sproßte bei ihm ein üppiger tiefschwarzer Vollbart und ein spärlicher Schnurrbart. An Brust und Linea alba trat Behaarung auf, die Stimme wurde tiefer, universelle Fettsucht entwickelte sich. Der Tod erfolgte durch eine interkurrente Krankheit. Bei der Sektion fand sich Atrophie der Ovarien, mäßige Vergrößerung der Schilddrüse, normale Hypophyse; beiderseits bestanden sehr gefäßreiche wahrscheinlich nur aus Rinde bestehende suprarenale Strumen.

Fall v. Winkler: 16jähriges Mädchen. Reichlich schwarze Haare auf der Oberlippe, Uterus klein, Tumor der rechten Nebenniere mit Metastasen.

Fall v. Bovin: 28jährige Frau. Zwei Geburten, dann Zessieren der Menses mit dem 21. Jahr. Entwicklung eines Bartes, auch das Abdomen wurde stark behaart. Ein Tumor im Abdomen entwickelte sich gleichzeitig. Bei der Operation fand sich ein großer Ovarialtumor von versprengten Nebennierenkeimen ausgehend. Nach der Operation genaß die Patientin, der Uterus wurde wieder größer, die Menses kamen wieder, die abnorme Behaarung blieb aber. Allerdings währte die Beobachtung nach der Operation nur kurz.

Vielleicht gehört auch der Fall von Hegar (abnorme Behaarung, Uterus duplex, cystischer Tumor des Ovariums) hierher. Ferner vielleicht ein Fall von Alberti. In diesem waren die Menses bis zum 19. Jahr normal. Auch sonst bestand normale Entwicklung. Dann trat Hypertrichose, Entwicklung eines Backen- und Schnurrbartes und Behaarung am Stamm auf. Gleichzeitig entwickelte sich ein Tumor im Leib. Der Exitus erfolgte durch Peritonitis. Bei der Autopsie fand sich ein Cystoma pseudomucinosum vom rechten Ovarium ausgehend. Die Klitoris war erheblich vergrößert (nur teilweise Obduktion, keine Angaben über die Nebennieren).

Fall von Goldschwend: 39jährige Frau, hatte fünf Kinder. Seit drei Jahren Cessatio mensium. Seit vier Monaten Schmerzen im Leib, Entwicklung eines Abdominaltumors, Auftreten von Schnurr- und Backenbart und Behaarung am Abdomen: Malignes Adenom der linken Nebenniere, Uterus und Ovarien klein, Epiphyse und Hypophyse normal.

Fall von Launois, Pinard und Gallais: 19jähriges Mädchen. Mit 13 Jahren erste Menses. Mit 17 Jahren heftiges Erbrechen, allmählich kolossale Fettsucht, psychische Veränderungen. Cessatio mensium, Abmagerung, dann diffuse Depilation, der dann erst eine Hypertrichosis folgte, Myasthenie. Das Mädchen sah viel älter aus, schwarzer Vollbart und Schnurrbart. Tumor der rechten Nebennierenrinde.

Möglicherweise gehört auch der folgende Fall von Dalché hierher. 28-jährige Frau, Körper ganz weiblich, seit fünf Jahren Entwicklung eines Schnurr- und Backenbartes und (nach einer fausse couche) Zessieren der Menses. Brüste gut entwickelt, Stimme weiblich, Uterus klein, Atrophie der inneren Genitalien, Hypertrichosis am Abdomen, leichte Erscheinungen von Hyperthyreose; für einen Nebennierentumor kein weiteres Symptom vorhanden.

Auch ein Fall wurde berichtet, bei dem der Beginn erst in die Menopause fiel.

Fall von Santi: 53jährige Frau, zwei normale Schwangerschaften, Menses immer regelmäßig bis vor sechs Jahren. Damals wurden sie immer häufiger, bis die Frau fast kontinuierlich Blut verlor. Vergrößerung des Abdomens, kolossale Fettsucht. Bei der Autopsie fand sich ein Tumor der Niere von einem versprengten Nebennierenkeim ausgehend und ein gleicher kleiner Tumor im Ovarium. Keine Angabe über Behaarung.

Unter diese Kategorie dürfte wohl auch der von v. Neusser und Wiesel erwähnte Fall von Vollbracht gehören. Der Fall wurde von v. Neusser und Wiesel als Morbus Addisoni mit Entwicklung kontrasexueller Geschlechtscharaktere rubriziert.

Überblicken wir die angeführten Fälle: Bei Frauen kommt es gleichzeitig mit der Entwicklung eines Hypernephroms zum Zessieren der Menses, zur Hypertrichose von bestimmter Lokalisation (Linea alba, Bartwuchs) und zur Fettsucht. Bei Entwicklung des Hypernephroms in der Menopause kommt es anscheinend nur zur Fettsucht.

III. Fälle von Pseudohermaphroditismus. Zuerst hat Marchand den autoptischen Befund bei einem 50jährigen Individuum mitgeteilt, welches im Leben als Mann angesehen wurde.

Das Individuum zeigte männliche Körperformen, männliche Behaarung des Gesichtes; bei der Autopsie fand sich ein Hermaphroditismus spurius femininus, eine sehr große penisartige Klitoris, ein deutliches Skrotum und eine ziemlich große Prostata; es fand sich ferner eine Vagina mit Spuren eines Hymens, ein Uterus und atrophische Ovarien. Endlich kolossale Hypertrophie der Nebennierenrinde und eine große akzessorische Nebenniere. Ein ähnlicher Fall ist überdies schon früher von Crecchio mitgeteilt worden.

Drei Fälle von Pseudohermaphroditismus femininus von Fiebiger. Habitus und Behaarung ganz männlich, Kehlkopf männlich, Penis und Prostata vorhanden, keine Vasa deferentia. Vagina, Uterus und Ovarien vorhanden. Letztere zeigen Follikelbildung. Keine Menstrualblutung. Kohabitationsfähig; männlicher Geschlechtssinn. Sehr große Nebennieren, wahrscheinlich Rindenhyperplasie. Fiebiger bezeichnet diese Fälle als einen besonderen teratologischen Typus.

Fall von Engelhardt: 59jährig. Heiratet mit 27 Jahren eine Frau. Erektionen waren vorhanden, aber sehr schwach und nur selten. Ob Ejakulation vorhanden, fraglich. Backen- und Schnurrbart vorhanden. Gesichtszüge männlich. Mammae weiblich, Hände und Füße grazil. Penis in einem Fettwulst eingebettet. Hypospadie, Schwellkörper vorhanden, Skrotum nur durch fettreiches Gewebe angedeutet, Hoden, Gesäß, Hüften und Schenkel sind weiblich. Prostata schwach entwickelt. Bei der Autopsie fand sich eine Struma aberrans suprarenalis am unteren Pol der rechten Niere. Die Ovarien waren klein und derb mit spärlichen schlecht ausgebildeten Follikeln.

Hierher gehören noch die Fälle von Hepner und Ogston und ferner der sehr interessante Fall von Meixner (Fall III). Hier handelt es sich um ein neugeborenes Kind mit Pseudohermaphroditismus masculinus, doppelseitigem

Kryptorchismus und mit versprengten und vergrößerten Nebennierenkeimen in der Nähe der Hoden.

v. Neugebauer erwähnt in seinem großen Werk schon 13 Fälle von Pseudohermaphroditismus mit Tumoren der Nebennierenrinde.

Überblicken wir die angeführten Fälle: nur in einem Fall findet sich ein Pseudohermaphroditismus masculinus. In allen anderen Fällen handelt es sich um Pseudohermaphroditismus femininus. Bei allen Fällen findet sich doppelseitige Hypertrophie der Nebennierenrinde.

IV. Endlich sei daran erinnert, daß auch bei der Akromegalie in einzelnen Fällen Hyperplasie der Nebennieren beobachtet wurde (Delille, Fischer und Fischer und Schultze). Fischer und Schultze finden die ganzen Nebennieren gleichmäßig also sowohl Rinde wie Mark hyperplastisch, während Delille nur eine Hyperplasie der Rinde beobachtete. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß man in Zukunft, wenn man auf diese Verhältnisse genauer achtet, in vielen Fällen von Akromegalie Hyperplasie der Nebennieren und speziell der Rinde finden wird. Ich erinnere ferner daran, daß bei der Akromegalie sehr häufig im Verlauf der Erkrankung abnorm starke Behaarung sowohl bei Männern wie bei Frauen auftritt. Bei letzteren kann die Behaarung sogar einen ganz virilen Typus annehmen.

Überblickt man nun das gesamte Tatsachenmaterial, so ist man durch die Fülle klinischer Beobachtungen überrascht, die in geeigneter Weise gruppiert demonstrieren, daß von der Nebennierenrinde ein mächtiger Einfluß auf das Wachstum des Körpers, auf die Genitalsphäre und auf die Behaarung, also auf ein wichtiges sekundäres Geschlechtsmerkmal ausgeht. Bis vor kurzem hat man diese hier bestehenden Zusammenhänge kaum geahnt. In dem Buche von v. Neusser und Wiesel über die Krankheiten der Nebennieren sind sie kaum gestreift. Was die Veränderungen des Organismus anbelangt, die bei Hyperplasie der Nebennierenrinde also wohl bei Überfunktionszuständen auftreten, so ist bemerkenswert, daß sie je nach dem Lebensalter, in dem solche Hyperplasien sich entwickeln, verschiedenartig sind. Am frühesten tritt ihre Wirkung beim Pseudohermaphroditismus hervor. Hier fällt ihre Entwicklung schon in das fötale Leben. Daß die Entwicklung solcher Rindenhyperplasien mit der Entwicklung des Pseudohermaphroditismus in ursächlichem Zusammenhang stehen, ist wohl nicht wahrscheinlich; wenn man auch bisher auf diese Verhältnisse nicht genügend geachtet hat, so dürfte kaum anzunehmen sein, daß Rindenhyperplasien konstant beim Pseudohermaphroditismus vorkommen. Viel wahrscheinlicher ist, daß sie nur eine Teilerscheinung der Mißbildung sind, die ihr allerdings ein bestimmtes Gepräge verleihen dürfte. Daß sie sich fast ausschließlich beim Pseudohermaphroditismus femininus finden, habe ich schon erwähnt.

Im Kindesalter sehen wir mit der Entwicklung von Nebennierenrindentumoren prämature Entwicklung des gesamten Organismus, eine Art passageren Riesenwuchses, potenzierte kindliche Dimensionen und prämature Entwicklung der Genitalorgane einhergehen: Ein klinisches Bild, das fast in allen Zügen demjenigen gleicht, das bei der Entwicklung von Tumoren der Zirbeldrüse im Kindesalter beobachtet wird. Ob bei den Zirbeldrüsentumoren im Kindesalter häufig Hyperplasie der Nebennierenrinde vorkommt, ist noch nicht sicher. Bisher wurde sie nur in einem Falle beobachtet. Wie wir später sehen werden, kommt es bei Entwicklung von Tumoren der Keimdrüsen im Kindesalter zu demselben, nur wenn möglich noch stärker ausgeprägten klinischen Bild. Auch hier wird in Zukunft auf das Verhalten der Nebennierenrinde zu achten sein. Wahrscheinlich besteht zwischen diesen drei Formen der prämaturen Entwicklung ein inniger Zusammenhang und es wäre nicht unmöglich,

daß das verbindende Glied die Nebennierenrinde ist. Jedenfalls ist ein gewisser Einfluß der Nebennierenrinde auf das Wachstum evident; damit würde auch das Vorkommen von Rindenhyperplasie bei der Akromegalie in Einklang stehen. Ebenso evident ist ein gewisser fördernder Einfluß auf die Entwicklung der Keimdrüsen. Wahrscheinlich besteht hier eine gegenseitige Korrelation, denn bei der Brunst der Tiere und in der Schwangerschaft treten hyperplastische Erscheinungen an den Nebennierenrinden auf (Guieysse, Stoerk und v. Haberer). Auch hierin kann eine gewisse Beziehung der Nebennierenrinde zum Wachstum erblickt werden. Denn bekanntlich zeigen schwangere Frauen, deren Epiphysenfugen noch offen sind, während der Schwangerschaft oft erneutes Wachstum. Und endlich könnte auch eine Beziehung zum Wachstum des Fötus darin gesehen werden, wenn natürlich auch nicht vergessen werden darf, daß die hyperplastischen Veränderungen im Hypophysenvorderlappen ebenfalls die gesteigerte Wachstumstendenz erzeugen und unterhalten können.

Bei der Entwicklung von Rindentumoren im bereits voll ausgebildeten Organismus repräsentieren sich die Erscheinungen etwas anders. Bisher sind nur weibliche Fälle beobachtet worden. Hier kommt es zu einer ausgesprochenen Störung der Keimdrüsenfunktion mit Involution des Uterus und daneben zu Fettsucht und zur Ausbildung einer Behaarung, die sowohl durch ihre Reichlichkeit wie durch ihre Lokalisation vollkommen viril ist. Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Behaarung ist überhaupt bei all den erwähnten Zuständen unverkennbar. So finden wir abnorme Behaarung beim Pseudohermaphroditismus femininus, bei der prämaturen Entwicklung im Kindesalter, bei den Rindentumoren, die sich im erwachsenen Organismus entwickeln, vielleicht gerade bei den Fällen von Akromegalie mit Rindenhyperplasie und endlich bekanntlich in der Schwangerschaft, wo Behaarung an Stellen z. B an der Linea alba häufig auftritt, die sonst dem virilen Typus zukommt. Es scheint daher notwendig, daß man in Zukunft bei der Frage, welchen Einflüssen die sekundären Geschlechtscharaktere ihre Entstehung verdanken, auch auf die Nebennierenrinde achte. Die nahe Verwandtschaft, die Nebennierenrinde und Keimdrüsensubstanz in entwicklungsgeschichtlicher und morphologischer Beziehung zeigen, scheint auch in der Funktion zu bestehen.

Therapie. Bis heute ist nur die operative Behandlung der Hypernephrome versucht worden. Eine frühzeitige Diagnose ist jedenfalls sehr wichtig, da die Tumoren oft sehr bösartig sind. Daß Erfolge durch die Operation zu erzielen sind, zeigt der vorhin erwähnte Fall von Bovin. Vielleicht ist in gewissen Fällen ein Erfolg von der Röntgenbestrahlung zu erwarten.

3. Tumoren der Nebennieren, welche anscheinend aus Rinde und Mark bestehen.

Davidsohn hat einen Fall von Melanom der Nebennieren mit zahlreichen melanotischen Metastasen mitgeteilt. Histologisch fanden sich Zellen der Zona fasciculata und glomerulosa, aber auch Markzellen. Der Adrenalingehalt der Metastasen ergab sich aus der chemischen Untersuchung und aus dem Blutdruckversuch. Vielleicht gehört auch der Fall von Neuberg hierher, in welchem zwar kein Adrenalin nachgewiesen werden konnte, sich hingegen ein Enzym fand, welches Adrenalin in ein schwarzes Pigment verwandelte. Neuberg vermutet, daß das in den Metastasen weiter produzierte Adrenalin die Muttersubstanz des daselbst befindlichen Melanins sei. Bei diesen Fällen fand sich keine Beeinflussung der sexuellen Sphäre.

IX. Kapitel.

Der Status lymphaticus und der Status hypoplasticus.

A. Der Status lymphaticus.

Im Anschluß an die Besprechung des Nebennierenapparates mögen hier einige Bemerkungen über den sog. Status lymphaticus Platz finden, weil neuere Untersuchungen eine nahe Beziehung desselben zu Unterfunktionszuständen des chromaffinen Gewebes ergeben haben. Wie ich schon im Kapitel über die Thymusdrüse erwähnt habe, geht heute die Auffassung mancher Autoren dahin, den Status thymicus vom Status lymphaticus zu trennen. Die häufige Koinzidenz von großer Thymusdrüse und Status lymphaticus kann vielleicht in einer Vermehrung der lymphoiden Elemente in der Thymusdrüse gesehen werden. Das große Interesse, welches Kliniker und pathologische Anatomen seit langem dem Status lymphaticus zuwenden, beruht darauf, daß derselbe bei plötzlichen ganz unerklärlichen Todesfällen vorkommt. Es ist das große Verdienst A. Paltaufs, erkannt zu haben, daß hier eine tiefgreifende konstitutionelle Veränderung zugrunde liegt, die stets mit Lymphatismus einhergeht.

Wodurch ist nun der Status lymphaticus charakterisiert? Es scheint mir hier notwendig, eine Auffassung vorauszuschicken, welche sich mir besonders beim Studium der Blutdrüsenerkrankungen aufgedrängt hat. Ich glaube einen primären und sekundären Lymphatismus unterscheiden zu müssen. Der erstere entwickelt sich von frühester Jugend an und hat dadurch einen tiefgreifenden Einfluß auf die Ausbildung des ganzen Organismus. Er ist durch folgende Merkmale charakterisiert (ich folge dabei der Darstellung A. Paltaufs und besonders der neueren ausgezeichneten Schilderung Koliskos). Unter normalen Verhältnissen finden wir im Kindesalter den lymphatischen Apparat wesentlich stärker entwickelt als beim Erwachsenen. Es kommt dies auch in der bekannten Tatsache zum Ausdruck, daß die Leukocytenformel des Kindes einen größeren Gehalt an Lymphocyten aufweist. Das Kindesalter neigt überhaupt sehr zum Lymphatismus. Die Involution des lymphatischen Apparates erfolgt hauptsächlich in der Pubertät. Beim echten Status lymphaticus bleibt nun die Involution des schon abnorm entwickelten lymphatischen Apparates aus. Man findet vergrößerte Follikel am Zungengrund, Hyperplasie des ganzen lymphatischen Rachenringes, lymphoide Wucherungen in der Nase, Vergrößerung der Lymphdrüsen am Hals, in der Axilla und in inguine, Hyperplasie der Peyerschen Plaques, rotes Knochenmark, große Milz und mehr oder weniger große Thymusdrüse. Sehr häufig findet sich Hypoplasie und Enge der Aorta und des gesamten arteriellen Gefäßbaums. Das Herz ist ebenfalls oft abnorm klein, doch kann es auch hypertrophisch sein. Häufig findet sich Dilatation des linken Ventrikels mit diffuser Trübung des Endokards, ferner nicht selten Zurückbleiben in der Entwicklung des Genitales, geringe Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere, verspätetes Einsetzen der Menstruation und verspäteter, geringer Geschlechtstrieb.

Nach den neueren Untersuchungen von Wiesel und Hedinger geht mit diesen geschilderten Merkmalen regelmäßig eine abnorm geringe Entwicklung des chromaffinen Gewebes einher. Die Marksubstanz der Nebennieren ist wesentlich verschmälert, auch die Paraganglien sind schlecht entwickelt. Nach v. Sury scheint diese Unterentwicklung des chromaffinen Gewebes meist erst nach der Geburt einzusetzen.

Der Status lymphaticus kommt auch im Blutbild in einer relativen und absoluten Verminderung der neutrophilen Leukocyten und in einer entsprechenden Vermehrung der mononukleären Zellen, eventuell auch in einer Hypereosinophilie (v. Neusser) zum Ausdruck. Diese Tatsache wird aus den Untersuchungen von Bertelli, Schweeger und mir leicht verständlich. Es ist einerseits möglich, daß die Abgabe mononukleärer Zellen an das Blut bei Hyperplasie des lymphatischen Apparates vermehrt ist, andererseits müssen wir annehmen, daß vom chromaffinen Gewebe durch Vermittlung des Sympathicus ein mächtiger trophischer Einfluß auf die Produktion neutrophiler Elemente des Knochenmarks ausgeht, der hier wahrscheinlich vermindert ist.

Es ist nun sehr gut möglich, daß diese Konstitutionsanomalie die Ursache plötzlich eintretender Todesfälle ist. Wenn das chromaffine Gewebe unterentwickelt ist und nicht über eine größere Funktionsbreite verfügt, so kann es, wenn besondere Anforderungen z. B. im kalten Bad oder durch die Narkose an das sympathische Nervensystem gestellt werden, plötzlich versagen. Diese Form des Status lymphaticus kann man wohl als eine „entité morbide" bezeichnen. Es ist auch die Vermutung ausgesprochen worden, daß vom Lymphdrüsensystem Stoffe an die Blutbahn abgegeben werden, die in ihrer Wirkung gewissermaßen Antagonisten des Adrenalins sind (v. Neusser). Auch in diesem Sinne könnte man diese Form des Status lymphaticus unter die Erkrankungen der inneren Sekretion rechnen. Solche Individuen zeigen nicht selten, wie Eppinger und Heß betonen, Symptome eines relativ gesteigerten Vagustonus (Neigung zu Schweißen, gewisse Anomalien des Pulses und der Atmung etc.). Für das Schicksal solcher Individuen ist aber die geringe Funktionsbreite des chromaffinen Gewebes besonders wichtig. Der Blutdruck liegt oft an der unteren Grenze der Norm; der Puls zeigt, wie Münzer hervorhebt, eine geringe Wurfkraft. Solche Individuen sind nach Wiesel besonders für Morbus Addisoni disponiert, indem tuberkulöse oder anderweitige Prozesse sich im hypoplastischen Nebennierenmark etablieren und durch Übergreifen auf die Rinde das typische Bild des Morbus Addisoni hervorrufen.

Die sekundäre Form des Status lymphaticus wäre dadurch charakterisiert, daß bei anfänglich normaler Entwicklung erst später die Zeichen des Lymphatismus hervortreten. Je nach dem Alter des Individuums, je nachdem der Lymphatismus nur vorübergehend ist oder bestehen bleibt, wird die Entwicklung dadurch mehr oder weniger gehemmt werden. Im Kindesalter führt nicht selten die Rachitis, wie schon H. Kundrat betonte, zum Lymphatismus; ferner die Tetanie, die exsudative Diathese, besonders aber die Skrofulose und eine Reihe anderer Infektionsprozesse. Bei adoleszenten und erwachsenen Individuen sind es die Vagusneurose, das Asthma bronchiale, chronische Infektionskrankheiten, besonders Lues und Tuberkulose, die Osteomalacie und besonders die Erkrankungen der Blutdrüsen, welche zu vorübergehendem oder dauerndem Lymphatismus Veranlassung geben können. In einer großen Anzahl von Fällen kommt es vielleicht zuerst durch chemotaktische Einflüsse nur zu geringer Mononukleose des Blutes und erst später zu geringfügiger Hyperplasie des lymphatischen Apparates, also zu einer Art Forme fruste; in anderen Fällen, besonders bei manchen Formen der Blutdrüsenerkrankungen kann sich aber die Hyperplasie des lymphatischen Apparates

voll entwickeln. Von den Blutdrüsenerkrankungen sind besonders zu erwähnen der Morbus Addisoni, das Myxödem und der Morbus Basedowi, die Akromegalie, die Tetanie und die Dystrophia adiposo-genitalis. Auch bei einigen Fällen, die wir als echte Eunuchoide auffassen mußten, haben wir beträchtliche Mononukleose des Blutes gefunden. Daß die Mononukleose ein vieldeutiges Symptom ist und die Diagnose eines Status lymphaticus aus ihr allein nicht gestellt werden darf, ist selbstverständlich. So fanden wir sie auffallenderweise auch bei vielen schweren Formen des Diabetes mellitus, bei welchen die Autopsie keinen Status lymphaticus ergab. Es ist sehr wahrscheinlich, daß unter dem sekundären Lymphatismus sich zahlreiche sehr verschiedenartige zum Teil chronisch entzündliche Zustände verstecken, deren Differenzierung vielleicht erst durch das sorgfältige mikroskopische Studium des lymphatischen Apparates möglich sein kann.

Die große Schwierigkeit der Diagnose des Status lymphaticus in vivo geht aus der vor kurzem erschienenen umfassenden Darstellung dieses Gegenstandes durch v. Neusser hervor. v. Neusser führt aus, wie wichtig es sei, aus minutiösen Momenten die Möglichkeiten eines bestehenden Status lymphaticus ins Auge zu fassen, weil die Infektionskrankheiten und überhaupt die verschiedenartigsten Noxen auf dem Boden dieser konstitutionellen Anomalie häufig ein eigenartiges Gepräge annehmen und oft ungünstiger verlaufen.

B. Der Status hypoplasticus.

In mehreren Arbeiten hat Bartel auf eine Form der Entwicklungsstörung hingewiesen, die er als hypoplastische Konstitution bezeichnet. Sie geht häufig, aber durchaus nicht immer mit Status lymphaticus einher. Die Körpergröße dieser Individuen ist durchschnittlich normal. Oft ist das Fettpolster gut entwickelt. Es findet sich Hypoplasie und Enge des Gefäßsystems und Armut der glatten Muskulatur der Aorta (Wiesner), ferner mangelhafte Entwicklung der Keimdrüsen und der sekundären Geschlechtscharaktere. Die Keimdrüsen sind allerdings normal groß, die Ovarien oft sogar vergrößert, mikroskopisch findet sich aber Vermehrung des Bindegewebes (Herrmann und Kyrle). Bei vorhandenem Status lymphaticus kann dem Stadium der Hyperplasie ein atrophisches Stadium folgen. Bartel nimmt als Ursache einerseits kongenitale Anlage, andererseits Schädigung des empfindlichen kindlichen Organismus, besonders durch Infektionskrankheiten an. Die Lebensdauer solcher Individuen ist meist verkürzt. 56 % der von Bartel untersuchten 88 Fälle starben zwischen dem 14. und 25. Lebensjahr. Der Status hypoplasticus deckt sich also nicht völlig mit dem Status lymphaticus, aber auch nicht mit dem später zu besprechenden echten Infantilismus.

X. Kapitel.

Die Erkrankungen der Keimdrüsen.

Von den Keimdrüsen hat die Lehre von der inneren Sekretion ihren Ausgang genommen. Brown-Séquard injizierte sich selbst Hodenextrakte und glaubte, daß dadurch eine Art Verjüngung des Organismus eintrete. Die Versuche an den Keimdrüsen brachten auch zuerst die Erkenntnis, daß die Funktion der Blutdrüsen im hohen Grade vom Nervensystem unabhängig ist. Goltz durchschnitt das Rückenmark von Tieren und beobachtete, daß diese Tiere konzipierten, ihre Jungen normal austrugen, warfen und säugten, trotzdem die Ovarien von den höheren nervösen Zentren losgelöst waren. Die späteren Versuche mit Transplantation der Keimdrüsen zeigen diese Unabhängigkeit in noch viel höherem Maße. Ribbert, später Knauer transplantierten bei Tieren die Ovarien unter die Haut und beobachteten dann, daß bei solchen Tieren keine Involution des Uterus auftrat, wie sie sich sonst nach der Kastration einzustellen pflegt. Halban zeigte, daß auch im jugendlichen unfertigen Organismus transplantierte Ovarien ihren protektiven Einfluß auf die Entwicklung des Genitalapparates voll ausüben können. Neugeborenen Meerschweinchen wurden die Ovarien unter die Haut transplantiert. Nach 1½ Jahren waren in den Transplantaten Graafsche Follikel und Eier vorhanden. Uterus und Brüste hatten sich normal entwickelt, während bei den kastrierten Kontrolltieren Brüste und Genitale ganz rudimentär geblieben waren. Foges und später Steinach haben dann gezeigt, daß nach der Transplantation der Hoden die sekundären Geschlechtscharaktere sich, wenn auch nicht immer vollkommen, entwickeln, während bei den kastrierten Kontrolltieren die Ausbildung derselben hochgradig Schaden leidet.

Während die experimentelle Pathologie erst in der neuesten Zeit einen Einblick in die Funktion der Keimdrüsen eröffnet hat, haben die klinischen Beobachtungen seit Menschengedenken das Interesse der Ärzte und Laien in hohem Grade erregt, schon deshalb, weil der Fortpflanzungstrieb alles, was lebt, bewegt. Der Einfluß, den der Ausfall der Keimdrüsen auf die Gestaltung des Körpers und auf die Ausbildung der Geschlechtscharaktere ausübt, ist von alters her bekannt. Gerade die mit den Keimdrüsen in engster Beziehung stehenden Mißbildungen wie der Hermaphroditismus oder die Entwicklung von sog. kontrasexuellen Geschlechtsmerkmalen gehören zu jenen Kuriositäten, die seit jeher in den Schaubuden vorgeführt werden. Auch die Probleme der Vererbung berühren sich innig mit denen der Keimdrüsenfunktion.

Dazu kommt endlich noch die große praktische Bedeutung, die diese Probleme von jeher für die Tierzüchter gehabt haben.

Entwicklungsgeschichte, anatomische und physiologische Vorbemerkungen. Für das Verständnis der Physiologie und Pathologie der Keimdrüsen ist es zweckmäßig, scharf zwischen diesen selbst und dem genitellen Hilfsapparat zu unterscheiden. Die Anlage des Hilfsapparates (Urniere mit Wolff-

schem und Müllerschem Gang) ist beiden Geschlechtern gemeinsam. Je nachdem sich die Keimdrüsen zu Hoden oder Ovarien entwickeln, wird die indifferente Anlage zu Nebenhoden, Paradidymis, Samenleiter und Prostata resp. zu Epoophoron, Paroophoron, Gärtnerschen Gängen, Tube, Uterus oder Vagina.

An den Keimdrüsen sind zwei Anteile zu unterscheiden: Die interstitielle Drüse[1]) (bestehend aus dem sog. Leidigschen Zwischengewebe) und die spezifische Generationsdrüse (beim Mann: Tubuli seminiferi, Sertolsche Zellen? beim Weib: Follikelapparat).

A. Die interstitielle Drüse.

Die Leidigschen Zwischenzellen sind in die männlichen Keimdrüsen eingelagerte epitheloide Zellhaufen, die, mit acido- und basophilen Granulis angefüllt, große Ähnlichkeit mit den Zellen der Nebennierenrinde zeigen und gleich diesen mesodermalen Ursprungs sind (Simon 1892, Wallart, Seitz). Besonders mächtig ist die Entwicklung dieser Zellformation zur Zeit der Pubertät. Beim Weibe versteht man unter der „interstitiellen Drüse“ einen Zellkomplex, der sich aus der Theca interna atretischer Follikel entwickelt. Sie werden als Thekaluteinzellen bezeichnet zum Unterschied von den Granulosaluteinzellen, die sich aus der Membrana granulosa der Follikel herleiten. Auch beim Weibe ist die Entwicklung dieser Zellen zur Zeit der Pubertät besonders deutlich, ferner auch vorübergehend in der Schwangerschaft (Wallart). Ich darf allerdings nicht verschweigen, daß von mancher Seite die Ansicht vertreten wird, daß die interstitielle Drüse bei den höchststehenden weiblichen Säugern, bei den Menschen und Affen, inkonstant sei (Bucura). Von anderer Seite wird dies bestritten. Ich möchte hier nur darauf hinweisen, daß die Funktion der interstitiellen Drüse beim Mann heute zum Teil schon so scharf abgegrenzt ist und daß es sich hier um so wichtige, die Gestaltung des Körpers in weitgehender Weise beeinflussende Funktionen handelt, daß die Annahme schwer fällt, daß ein so wichtiges Organ dem Weibe ganz fehlen könnte.

Die interstitielle Drüse beherrscht nach der Ansicht eines Teiles der Autoren auf diesem Spezialgebiet beim Manne die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtscharaktere und ist dadurch auch für die Formation des Körpers von größter Bedeutung.

Die Unterscheidung zwischen interstitieller Drüse und Generationsapparat stützt sich auf eine Reihe klinischer Beobachtungen und experimenteller Tatsachen. Die klinischen Beobachtungen betreffen den Kryptorchismus; ich will diese zuerst schildern.

Variot wies zuerst auf den großen Unterschied zwischen den Kryptorchides abdominaux und Kryptorchides inguinales hin. Bei ersteren findet sich Fettsucht und Verbreiterung des Beckens; der Kehlkopf bleibt klein, die Stimme bleibt hoch und schrill, Bart und Schamhaare wachsen nicht, die mikroskopische Untersuchung ergibt starke Bindegewebsvermehrung in den äußerst

[1]) Die Unterscheidung zwischen „innersekretorischer und germinativer“ Funktion, die bisher in der Literatur üblich ist und auch von mir in dem Artikel über die Blutdrüsenerkrankungen im Mohr-Staehelinschen Handbuch beibehalten wurde, muß ich fallen lassen, da sie mir geeignet zu sein scheint, zu den gröbsten Mißverständnissen zu führen. Steinach bezeichnet die „innersekretorische“ Drüse als Pubertätsdrüse. Es scheint mir aber zweifellos zu sein, daß auch die „innersekretorische“ Leistung des Generationsapparates eine sehr bedeutende ist. Ist ja doch die ganze Hormonenlehre von der Beeinflussung des Brustdrüsenwachstums durch das Hormon des Fötus resp. des Chorionepithels d. i. eigentlich des Eies ausgegangen.

kleinen Hoden. Ich komme auf diese Form noch später beim Eunuchoidismus zu sprechen.

Bei den erwachsenen Kryptorchides inguinales, bei denen die Hoden nur im Leistenkanal stecken geblieben sind, kann aber die Potenz vorhanden sein. Solche Individuen können Ejakulationen haben, ohne daß aber Spermatozoen entleert werden. Sie sind also potent, aber unfruchtbar. Diese Individuen haben vollkommen männlichen Habitus, die Stimme mutiert, es findet sich Bartwuchs und normale Behaarung des Stamms, die Muskulatur ist kräftig, die Dimensionen des Skelettes sind normal etc. Hier ist die Funktion der interstitiellen Drüse erhalten, während die der Generationsdrüse sich nicht entwickelt hat. Tandler fand in 20 Fällen von kryptorchen Hoden nicht ein einzigesmal Spermatogenese, hingegen normale Zwischensubstanz. Es ist also beim Kryptorchismus die Störung in der Entwicklung der Generationsdrüse die Regel, während die der interstitiellen Drüse sich nur in den schwereren Fällen findet.

Die ersten experimentellen Beobachtungen liegen von Ancel und Bouin vor. Sie ligierten die Vasa deferentia und fanden, daß nach längerer Zeit die Spermatogonien vollständig verschwanden, während die interstitielle Drüse erhalten blieb. Diese Tiere zeigten vollkommen normale Entwicklung des männlichen Habitus. Tandler und Grosz zeigten ferner, daß nach intensiver Röntgenbestrahlung der Hoden junger Cerviden die Spermatogonien infolge ihrer größeren Empfindlichkeit zugrunde gehen, während die interstitielle Drüse erhalten bleibt. Bei solchen Tieren entwickeln sich die männlichen Geschlechtsmerkmale in vollkommen normaler Weise. Neuerdings zeigte allerdings Simmonds, daß nach Röntgenbestrahlung sich immer einzelne unversehrte Samenkanälchen finden, die sich wieder regenerieren können; immerhin dürfte die Bedeutung dieser Befunde nicht allzu hoch anzuschlagen sein. In neuester Zeit berichtet Steinach überdies über Transplantationsversuche, die die Sachlage vollkommen sicherstellen. Wurden bei jungen Säugern die Hoden transplantiert, so entwickelten sich die sekundären Geschlechtscharaktere vollkommen normal. Die histologische Untersuchung ergab, daß die Samenzellen vollständig fehlten. Damit wurde also die klinische Beobachtung durch das Experiment vollkommen bestätigt.

Da sich bei solchen Tieren auch das äußere Genitale völlig normal entwickelt, so ist anzunehmen, daß die interstitielle Drüse einen wichtigen Einfluß ausübt,

1. auf die Entwicklung der Generationsdrüse. Eine isolierte Entwicklung derselben ohne interstitielle Drüse ist beim männlichen Geschlecht nicht bekannt;

2. auf den genitellen Hilfsapparat;

3. auf die sog. sekundären Geschlechtsmerkmale.

Beim männlichen Geschlecht ist diese Frage also geklärt; es ist, wie ich schon vorhin erwähnte, schwer anzunehmen, daß beim Weibe ein so wichtiges Organ fehlen sollte.

Wenn es nun auch feststeht, daß die interstitielle Drüse einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung sekundärer Geschlechtscharaktere ausübt, so müssen wir doch heute das Problem der Entstehung der sekundären Geschlechtscharaktere und ihrer Beziehung zu den Keimdrüsen noch als eines der viel umstrittensten bezeichnen. Schon in der Definition der sekundären Geschlechtscharaktere herrscht nicht völlige Einigkeit. Darwin versteht unter sekundären Geschlechtscharakteren jene Sexuscharaktere, welche für das betreffende Geschlecht charakteristisch sind, aber mit der Fortpflanzung direkt nichts zu tun haben.

R. Müller unterscheidet die sekundären Geschlechtscharaktere in körperliche und seelische und teilt sie ein:

1. in solche, die zur Fortpflanzung und Aufzucht der jungen Tiere in engster Beziehung stehen; z. B. weibliches Becken, Milchdrüse, Temperament, Geschlechtstrieb, Mutterliebe;

2. in solche, deren unmittelbare Abhängigkeit von der Geschlechtsdrüse nachgewiesen ist: Skelett, Muskelsystem, Hautanhänge (Geweih, Hörner, Kämme etc.), Kehlkopfbildung, Schilddrüsenschwellung etc.;

3. in solche, die nur mittelbar von der Geschlechtsdrüse abhängig sind: innere Organe, verschiedene Seelentätigkeit etc.

Ich will mich vorderhand auf diese beiden Definitionen beschränken; meine Stellung zu denselben wird sich aus den späteren Ausführungen ergeben.

Zuerst will ich die unterscheidenden Merkmale zwischen dem männlichen und weiblichen Körper etwas ausführlicher schildern, wobei ich der Darstellung Novaks folge. Der weibliche und männliche Körper sind bis zur Pubertätszeit einander viel ähnlicher als später. Bis vor der Pubertät zeigen beide den infantilen Typus, doch bestehen schon in der ersten Zeit des embryonalen Lebens weitgehende Unterschiede. So ist z. B. das Becken schon vom fünften Embryonalmonat an als weiblich zu erkennen (Fehling). Zur Zeit der Pubertät ist bei beiden Geschlechtern das Wachstum wesentlich gesteigert. Beim Mann vergrößert sich jetzt der Kehlkopf, die Stimme mutiert, das Wachstum des Bartes beginnt deutlicher zu werden, beim Weib entwickeln sich die Brüste, die charakteristische Beckenform tritt deutlicher hervor, die Formen runden sich und besonders an den Hüften findet ein reichlicherer Fettansatz statt. Bei beiden Geschlechtern wachsen jetzt Scham- und Achselhaare, wobei erstere beim Weib in einer horizontalen Linie nach oben begrenzt bleiben, während sie beim Mann nach oben in Dreiecksform abschließen. Beim Mann ist die Körpergröße durchschnittlich bedeutender, der horizontale Kopfumfang ist im Verhältnis zur Körpergröße geringer; beim Weib ist die Kapazität des Kopfes geringer, ebenso wie die Ausdehnung des Gesichtsteiles. Beim Mann sind die Extremitäten länger im Verhältnis zur Rumpflänge, beim Weib ist dies umgekehrt. Der Schultergürtel ist beim Weib verhältnismäßig schmal, die Hüften sind breiter. Das Kopfhaar ist beim Weib viel länger, die Behaarung am Stamm fehlt. Die Michaelische Raute ist beim Weibe breiter, das Kreuzbein ist weniger gekrümmt, hat geringere Länge, die Symphyse ist breiter und niedriger, der Schambeinwinkel ist größer, die Darmbeinteller sind breiter, die Querspannung des Beckens ist größer, der Beckeneingang und -ausgang ist größer und weiter. Die Drüsensubstanz in den Brüsten ist auch bei der Virgo immer entwickelt, die Warzen sind stärker prominent und leichter erektil. Außerdem findet sich beim Weib eine geringere Erythrocytenzahl. Dazu kommen die Unterschiede in der Psyche, die von der Pubertätszeit an stärker hervortreten.

Ich möchte nun zuerst diejenigen Probleme, die mir für die Bewertung der sekundären Geschlechtscharaktere und für deren Genese bedeutungsvoll erscheinen, hier in Kürze skizzieren.

Von den angeführten unterscheidenden Merkmalen zwischen dem männlichen und weiblichen Körper lassen sich fast alle der Definition Darwins einreihen. Eine Ausnahme scheinen mir besonders die Brustdrüsen zu machen. Es scheint mir vieles dafür zu sprechen, daß die weibliche Brustdrüse ein primäres Geschlechtsmerkmal ist, oder vielmehr, daß sie dem Generationsapparat direkt zuzurechnen ist. Man kann von ihr nicht sagen, daß sie mit der Fortpflanzung direkt nichts zu tun habe, denn bei den Säugern ist die Brut der Vernichtung anheimgegeben, wenn die Brustdrüsen nicht funktionieren. Man kann

aber noch viel weiter gehen und annehmen, daß die Wachstumsimpulse, die die Brustdrüse beim Weibe erfährt, nicht von der interstitiellen Drüse sondern vom Generationsapparat ausgehen, daß eine Entwicklung der Drüsensubstanz (natürlich nicht des Fettkörpers) ohne Entwicklung des Follikelapparates nicht statthat und daß auch der mächtigste Wachstumsimpuls nämlich der während der Gravidität vom Generationsapparat ausgeht, gleichgültig ob wir die Quelle der Brustdrüsenhormone im wachsenden Fötus oder im Chorionepithel sehen. Darauf wird später weiter noch einzugehen sein.

Eine weitere Streitfrage ist, ob die sekundären Geschlechtscharaktere schon ab ovo vorgebildet sind. — Auf die Frage, ob vor oder nach der Befruchtung gehe ich hier gar nicht ein — oder ob sie sich erst unter dem Einfluß der Keimdrüsen nach der männlichen oder weiblichen Richtung hin entwickeln. Lenhossek und Halban vertreten die Ansicht, daß die gesamten Geschlechtscharaktere etwas Präexistentes sind und daß die Keimdrüsen nur eine protektive Wirkung auf die Entwicklung derselben ausüben [1]). Eine andere Anschauung, die der eben geschilderten ziemlich schroff gegenübersteht, geht dahin, daß die Keimdrüsen einen direkten formativen Reiz auf die Geschlechtsmerkmale ausüben. In neuester Zeit tritt besonders Steinach auf Grund von Transplantationsversuchen für diese Anschauung ein. Biedl nimmt endlich eine hermaphroditische Anlage der Keimdrüsen an. Die sekundären Geschlechtscharaktere würden sich in männlicher oder weiblicher Richtung entwickeln, je nachdem die Entwicklung der männlichen oder weiblichen innersekretorischen Keimdrüse vorherrsche. Das Auftreten heterologer Geschlechtsmerkmale wird von Biedl in der Weise erklärt, daß der innersekretorische Anteil der Keimdrüse, der dem anderen Geschlechte angehört, die Oberhand gewinnt.

Ein weiteres Problem liegt darin, ob die Geschlechtscharaktere in ihrer Entwicklung überhaupt ausschließlich von den Keimdrüsen abhängen, ob nicht vielmehr noch andere Blutdrüsen von entscheidendem Einfluß sind.

Zur Diskussion aller dieser Fragen ist nicht nur die Heranziehung der experimentellen Pathologie und Physiologie, sondern auch die eines reichlichen Materials klinischer Beobachtungen notwendig. Es scheint mir daher zweckmäßig, zuerst den Generationsapparat zu besprechen, dann die wichtigsten klinischen Beobachtungen anzuführen und erst später in die Diskussion dieser Fragen einzutreten. Ich brauche kaum hervorzuheben, daß bei dem Widerstreit der Meinungen die Diskussion stark subjektiv gefärbt sein muß.

B. Der Generationsapparat.

Wie vorhin erwähnt, ist die interstitielle Drüse mesodermalen Ursprungs. Auch für den Generationsapparat (Spermatogonien beim Mann und Follikelapparat beim Weib) wird dies angenommen, doch scheint mir die Ansicht sehr bemerkenswert, daß der Generationsapparat sich direkt aus den Urzellen entwickelt. Es wären dann interstitielle Drüse und Generationsapparat entwicklungsgeschichtlich differenziert. Primordialfollikel und Sertolische Zellen sind schon im frühen embryonalen Stadium nachweisbar.

Betrachten wir nun zuerst die Entwicklung der Generationsdrüse und ihren Einfluß auf den Gesamtorganismus beim Weib. Die Ausbildung des Follikelapparates ist eine ganz allmähliche. Erst in der Pubertätszeit kommt

[1]) Auch Tandler vertritt die Ansicht, daß die geschlechtliche Zugehörigkeit der sekundären Geschlechtscharaktere ebenso wie die der Keimdrüsen präexistent sei. Tandler und Grosz betonen dabei, daß die sog. sekundären Geschlechtscharaktere nur Speziescharaktere sind und erst sekundär zur Genitalsphäre in Beziehung traten.

es gleichzeitig mit der jetzt einsetzenden Reifung der interstitiellen Drüse auch zu voller Entwicklung, damit auch zu einem mächtigen Wachstumsimpuls für die Brüste und zum Beginn der Menstruation. Während nun beim Mann nach völliger Reife ein Zustand ziemlich kontinuierlicher Funktion der Keimdrüsen und speziell des Generationsapparates eintritt, ist beim Weibe die Keimdrüsentätigkeit und besonders die des Generationsapparates periodischen Schwankungen unterworfen. Mit der periodisch einsetzenden Ovulation und Menstruation tritt in den vitalen Vorgängen eine merkliche Wellenbewegung ein, die von Goodmann, Jacobi, Rabutau, Reinl, Ott u. a. eingehend studiert wurde. Es ist eine prämenstruelle Periode, die Periode der Menstruation und das postmenstruelle Intervall zu unterscheiden. Während der prämenstruellen Periode finden sich Zeichen einer sich allmählich steigernden Vitalität des gesamten Organismus, die während der Blutung rasch wieder abnimmt. Der Blutdruck steigt in den letzten sieben bis neun Tagen vor der Menstruation an, mit dem Beginn der Blutung erfolgt rascher Abfall, der niedrigste Wert wird am Schluß der Periode beobachtet. Mit diesen Schwankungen im Blutdruck gehen solche der roten Blutkörperchenzahl einher. In der prämenstruellen Periode kann die Erythrocytenzahl um 1 bis 1½ Millionen höher liegen als gegen Ende der Menstruation. Es ist sehr gut möglich, daß ähnlich wie bei der Tetanie diese Schwankungen in der Erythrocytenzahl großenteils nur der Ausdruck eines gesteigerten resp. herabgesetzten Tonus der Gefäße sind, wofür ja die sorgfältigen Blutdruckmessungen ebenfalls sprechen. Damit dürfte auch die stärkere Durchblutung mancher Organe in teilweisem Zusammenhang stehen. Ferner findet sich in der prämenstruellen Periode eine höhere Einstellung der Körpertemperatur, die besonders bei latenten Erkrankungen hervortritt (Reinl). Am vorletzten und letzten Menstruationstag ist die Temperatur am tiefsten. Bei manchen Individuen läßt sich auch in der prämenstruellen Periode eine leichte neutrophile Hyperleukocytose und eine leichte Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nachweisen. Auch das Atemvolumen ist in der prämenstruellen Periode oft erhöht, während der Menstruation leicht herabgesetzt (L. Zuntz). Manche der angeführten Erscheinungen scheinen mir auf eine gesteigerte Funktion des chromaffinen Gewebes hinzuweisen. Damit kann auch die Beobachtung zusammenhängen, daß in der prämenstruellen Periode die glykosurische Wirkung des Adrenalins erhöht ist. Ferner findet sich eine Steigerung der Reflexerregbarkeit und oft eine höhere geistige Regsamkeit und Leistungsfähigkeit, während bei der Menstruation oft eine gewisse geistige Schwerfälligkeit hervortritt. Bekannt ist seit alters her die Schwellung der Schilddrüse in der prämenstruellen Periode (Struma antemenstrualis Heidenhain). Ferner wird angegeben, daß vor der Brunst und in der prämenstruellen Periode die Nebennierenrinden an Umfang zunehmen. Auch die interstitielle Drüse dürfte in der prämenstruellen Periode das gleiche Verhalten zeigen, wahrscheinlich gilt dies auch von der glandulären Hypophyse. Ein solcher Schluß wird wenigstens, wie wir später sehen werden, durch die gleichgerichtete Veränderung dieser Blutdrüsen während der Gravidität nahegelegt; vielleicht findet in der prämenstruellen Periode auch ein stärkeres Wachstum einer ev. vorhandenen Bartanlage statt (Halban). Endlich ist bekannt, daß die Brustdrüsen oft leicht anschwellen, in seltenen Fällen kann es sogar auch bei Virgines zu geringer Sekretion von Kollostrum kommen. Die Brustwarzen zeigen ferner oft eine gesteigerte Erektibilität und sind schmerzhaft.

Welches ist nun die Ursache der rhythmisch auftretenden Menstruationswelle? Pflüger hatte die Theorie entwickelt, daß die allmonatlich auftretende Ovulation auf reflektorischem Wege zu einer Hyperämie der Beckenorgane führe und damit die Menstruation auslöse. Dieses Pflügersche Gesetz

ist durch die Erkenntnis unhaltbar geworden, daß der Einfluß der Ovarien auf den Organismus vom Nervensystem unabhängig ist und durch Abgabe von Stoffen an die Blutbahn erfolgt. Es müßte also wenigstens in der Weise modifiziert werden, daß durch die Reifung des Eies der Einfluß der inneren Sekretion des Generationsapparates auf den Organismus in rhythmischer Weise gesteigert wird. Nun wurde aber gegen die Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation eingewendet, daß nicht selten Ovulation und Menstruation zeitlich nicht zusammenfallen; sondern daß die Ovulation unter Umständen erst nach der Menstruation erfolgt (Leopold und Mironow, Ravano). Fränkel hat daher die Annahme vertreten, daß das Corpus luteum bei seiner Rückbildung die Menstruation auslöst. Nach der Ansicht der meisten Autoren kann aber dem Corpus luteum höchstens eine hinausschiebende nicht aber eine auslösende Wirkung zugesprochen werden (Halban). Halban möchte überhaupt der Ovulation resp. den Keimdrüsen nur einen protektiven, keinen formativen Einfluß auf die Menstruation resp. auf die Brunst und auf die zyklischen Menstruationserscheinungen zuerkennen, indem er auf die bekannte Tatsache hinweist, daß auch noch längere Zeit nach stattgehabter beiderseitiger Ovariektomie die Menstruationswelle resp. sogar ein geringer Grad von Menstruation weiterbestehen kann. Es liegen über diesen Gegenstand mehrere größere Statistiken vor, ich erwähne nur die Angabe Pfisters, daß in durchschnittlich 12% der kastrierten Frauen Menstruation weiterbestand und daß unter 116 Kastrationen sich 12 mal vikariierende Menstruation aus Darm oder Nase für eine Zeitlang einstellte. Endlich ist darauf hinzuweisen, daß in einem großen Prozentsatz der Fälle nach der Kastration zyklische Molimina menstrualia bestanden (Kreuzschmerzen, Übelkeiten, Leibgrimmen etc.). Bekanntlich treten diese Molimina auf, wenn der Uterus entfernt, die Ovarien aber im Körper zurückbelassen werden. Halban ist daher der Ansicht, daß die Menstruationswelle nicht vom Ovarium selbst, sondern durch ein noch unbekanntes Agens ausgelöst werde und daß vielmehr das Ovarium selbst nur auf jenes Agens in besonders empfindlicher Weise reagiere und diese Reaktion des Ovariums die Menstruationswelle erst zur vollen Ausbildung bringe.

Ich möchte in dieser Hinsicht Halban nicht unbedingt beistimmen. Die Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation ist jedenfalls eine sehr bedeutende. Halban hat selbst gezeigt, daß bei Pavianen, welche eine der menschlichen ähnliche Menstruation haben, nach Transplantation der Ovarien die Menstruation erhalten bleibt. Andererseits bleibt bei Tieren die Brunst nach der Ovariektomie fast immer aus. Neuerdings zeigte Adler, daß subkutane Injektion wässeriger Ovarextrakte bei virginalen Tieren Veränderungen des inneren Genitales besonders des Uterus hervorruft, die an die Veränderungen bei der Brunst erinnern. Bei zwei amenorrhoischen Frauen konnte ebenfalls durch die mikroskopische Untersuchung von Schleimhautstückchen, die vor und nach der Injektion durch Curettement gewonnen waren, der Nachweis menstrueller Veränderungen der Uterusschleimhaut erbracht werden. Wenn nach der Kastration die Menstruationswelle noch eine Zeitlang in abgeschwächter Form erhalten bleibt, so scheint mir dies nicht ganz unerklärlich. Man kann sich vorstellen, daß die Menstruationswelle, die durch viele Jahre bestanden hat, unter Umständen noch eine Zeitlang fortbesteht, ähnlich wie die Libido noch weiter nach der Kastration bestehen kann, wenn die Vita sexualis einmal voll ausgebildet war. Der Schwerpunkt wäre meiner Ansicht nach auf die Frage zu legen, ob bei jugendlichen Personen, bei denen die Menstruationswelle überhaupt noch fehlt, durch die Kastration die Entwicklung der Welle vollständig verhindert wird. Ich vermute, daß dies der Fall sein wird, ebenso wie die Vita sexualis bei in früher Jugend Kastrierten sich nicht ent-

wickelt. Der Umstand, daß Ovulation und Menstruation nicht immer zeitlich zusammenfallen, scheint mir nicht sehr wesentlich. Es ist denkbar, daß der Höhepunkt der innersekretorischen Funktion des reifenden Follikels und die dadurch bedingte Reaktion des Organismus in manchen Fällen zeitlich vor die Ausstoßung des Eies fällt, in ähnlicher Weise wie Halban dies für die Funktion des Chorionepithels in der Schwangerschaft annimmt. Während also die Menstruation von der Ovulation abhängig ist, so kann die Ovulation auch weiterbestehen, wenn die Menstruation fehlt. Dies wird zur Genüge durch die Tatsache bewiesen, daß seit langer Zeit amenorrhoische Frauen konzipierten. Ja es kann die Ovulation auch bei Frauen, die nie menstruiert haben, vor sich gehen; dann finden ev. nur zyklische Schwellungen der Uterusschleimhaut statt oder es kommt zur zyklischen Leukorrhöe (Ogórek).

Schwangerschaft. Nach der Befruchtung zeigt die Ovulation zwar noch gewisse Ansätze (Ravano-Fellner), dann sistiert sie vollständig, und damit hört auch die Menstruation auf. Das Corpus luteum persistiert. Wahrscheinlich ist das Sistieren der Ovulation auf die Persistenz des Corpus luteum oder beide Erscheinungen sind auf die sich entwickelnde Frucht oder vielmehr auf die Entwicklung des Chorionepithels zurückzuführen. Von bekannten Tatsachen, die für das Verständnis dieser Verhältnisse wichtig sind, führe ich folgende an. Bei der Kuh kommt es nicht selten zur Persistenz und Hypertrophie des Corpus luteum. Damit sistiert auch die Brunst. Wird das Corpus luteum entfernt, so kommt die Brunst wieder. Ferner haben Kleinhans und Schenk gezeigt, daß die schonende Entfernung des Corpus luteum nicht zur Unterbrechung der Gravidität führt, daher ist die Entwicklung des befruchteten Eies vom Corpus luteum nicht abhängig.

Die Schwangerschaft führt nun zu tiefgreifenden Umänderungen des mütterlichen Organismus. Nach Neumann und Herrmann läßt sich stets eine Lipoidämie nachweisen. Diese Autoren fanden die Lipoidämie auch nach der Kastration und im Klimakterium. Ich möchte sie speziell auf das Sistieren der Tätigkeit des Follikelapparates beziehen. Ferner finden sich während der Schwangerschaft Zeichen gesteigerter Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. L. Pollak konnte während der Schwangerschaft erhöhte glykosurische Wirkung des Adrenalins nachweisen. Die Angabe einer erhöhten Adrenalinämie bei Schwangeren (Neu) konnte von Neubauer und Novak nicht bestätigt werden.

Sehr häufig findet sich in der letzten Zeit der Schwangerschaft neutrophile Hyperleukocytose. Ferner ist die Temperatur auf ein höheres Niveau eingestellt, auch der Blutdruck und die Pulszahl sind höher.

Auch die Untersuchung des Stoffwechsels hat tiefgreifende Veränderungen ergeben. Falk und Hesky und Zangemeister fanden relative Vermehrung des Ammoniakstickstoffs, Leersum, Rebaudi und Falk und Hesky fanden Vermehrung der Aminosäuren, die letztgenannten Autoren auch Steigerung des Polypeptidstickstoffes, Salomon und Saxl Steigerung der Oxyproteinsäureausscheidung. Bekannt ist die Neigung der Schwangeren zu alimentärer Glykosurie und alimentärer Lävulosurie. In neuester Zeit haben Novak und Porges auch eine Neigung zur Ketonurie aufgedeckt. Die Ursache dieser Stoffwechselveränderungen wird von den meisten der zitierten Autoren in einer Störung der Leberfunktion gesehen und daraus auf das Vorkommen degenerativer Prozesse in der Leber geschlossen. Es wäre doch merkwürdig, wenn ein physiologischer Vorgang, wie es die Gravidität ist, regelmäßig zu derartig schweren Störungen führen sollte; ich möchte die Ursache aller dieser Stoffwechseländerungen nur in einer Steigerung der Erregung in der Leber sehen, die eine Teilerscheinung der gesteigerten Vitalität des ganzen Organismus ist.

Sehr bemerkenswert ist, daß zahlreiche Symptome auf eine gesteigerte Funktion fast des ganzen Blutdrüsenapparates hinweisen. Einzelne der vorhin erwähnten Symptome kann man wohl mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine lebhaftere Tätigkeit des chromaffinen Gewebes beziehen; auf einen gesteigerten Adrenalinumsatz [1]) weist vielleicht auch das regelmäßige Auftreten eisenfreier Pigmentierungen hin. Solche Pigmentierungen entwickeln sich bekanntlich in der Linea alba, am Nabel, am Damm, an den großen Labien, am Warzenhof und im Gesicht (Chloasma uterinum). Sehr bemerkenswert ist das Auftreten abnormer Behaarung, worauf Halban zuerst hingewiesen hat. Besonders deutlich ist das gesteigerte Wachstum einer vorher bestehenden Bartanlage. Halban zitiert einen sehr interessanten Fall von Slocum. Eine Frau hatte drei Kinder normal ausgetragen und einen Abortus in der sechsten bis achten Woche. In jeder Schwangerschaft wuchs der Bart an Backen und Kinn. Aber auch die Flaumhaare am ganzen Körper besonders am Bauch und an der Linea alba wuchsen während der Gravidität stärker. Diese Härchen fielen später nach der Geburt wieder aus. Halban konnte die verstärkte Wachstumstendenz der Haare sogar im Tierexperiment nachweisen. Es zeigte sich, daß nach Rasierung der Bauchhaut trächtiger Tiere die Haare schneller nachwuchsen als bei den nichtträchtigen Kontrolltieren. Halban bezieht diese Anomalien der Behaarung auf die innersekretorische Tätigkeit des Chorionepithels; es wäre aber auch möglich, daß sie mit der in der Gravidität auftretenden Hyperplasie der Nebennierenrinden in Zusammenhang steht, worauf auch Glynn hinweist. Diese Hyperplasie der Nebennierenrinde ist von Guyiesse und von v. Haberer und Stoerk nachgewiesen worden.

Einen besonderen Wert möchte ich auch darauf legen, daß die interstitielle Drüse in der Gravidität sich mächtig entwickelt. Dieser Befund zeigt, daß auch in der weiblichen Keimdrüse eine gewisse Unabhängigkeit in der Funktion der interstitellen Drüse von der der Generationsdrüse besteht. Während die Tätigkeit des Follikelapparates gehemmt wird, zeigt die interstitielle Drüse histologisch Zeichen gesteigerter Aktivität. Diesem histologischen Befund entsprechen meiner Ansicht nach auch klinische Symptome. Wie ich schon in dem Artikel über die Blutdrüsenerkrankungen im Mohr-Staehelinschen Handbuch (Bd. IV.) hervorhob, kann ich der hauptsächlich von Tandler und Grosz vertretenen Ansicht, daß während der Gravidität die „innersekretorische" Tätigkeit des Ovariums durch die Persistenz des Corpus luteum gehemmt werde, nicht zustimmen. Unter innersekretorischer Tätigkeit wird von diesen Autoren eine Funktion verstanden, die sich nur auf die interstitielle Drüse beziehen kann. Gegen eine Hemmung der interstitiellen Drüse spricht aber, daß sich die sekundären Geschlechtscharaktere während der Gravidität durchaus nicht zurückbilden, wir finden ganz im Gegenteil in Übereinstimmung mit dem histologischen Befund eine starke Prononcierung derselben. Ganz besonders waren es aber die Anschauungen über die Beziehungen der Keimdrüsen zu der Hypophyse, die zu dieser m. E. unrichtigen Ansicht, die in der Literatur rasch Eingang fand, geführt hat. Ich muß deshalb etwas ausführlicher auf diesen Punkt eingehen.

Die Hypophyse vergrößert sich beim Weibe in der Gravidität bedeutend. Das Gewicht kann bis auf das 2½fache des normalen ansteigen. An dieser Gewichtszunahme ist ausschließlich die Vergrößerung des Vorderlappens schuld; derselbe wird saftreicher und wesentlich weicher. Es kommt zum massenhaften Auftreten von Schwangerschaftszellen, die sich aus den sog. Hauptzellen entwickeln. In den späteren Stadien der Schwangerschaft können manchmal

[1]) Vgl. die Hypothese über die Genese der Pigmentierung im Kapitel Nebennierenapparat.

mehr als $^4/_5$ des Organs aus neugebildeten Zellen bestehen. Comte, Launois und Moulon haben zuerst auf die Vergrößerung der Hypophyse hingewiesen, Erdheim und Stumme, deren Darstellung ich folge, haben diese Veränderungen an einem großen Material sorgfältig studiert. Die Vergrößerung der Hypophyse während der Schwangerschaft ist bisweilen so bedeutend, daß in seltenen Fällen sogar eine Druckwirkung auf das Chiasma möglich erscheint. v. Reuß beschrieb wiederholte vorübergehende Erblindung während der Gravidität, Bellinzona und Tritondani berichteten über bilaterale Einengung des Gesichtsfeldes. Tatsächlich gibt es nun eine Reihe von Schwangerschaftserscheinungen, die auf eine Funktionssteigerung der Hypophyse während der Schwangerschaft hinweisen. Hierher dürfte die bekannte mit starker Hyperämie der Dura einhergehende Osteophytenbildung an der Innenfläche des Schädels gehören. Außerdem findet sie sich auch am Oberkiefer, an der Nase und am Stirn- und Scheitelbein (Hanau), ferner die Entwicklung kalkloser Substanz am Becken; Breus und Kolisko konstatierten vermehrtes Beckenwachstum während der Gravidität. Tandler und Grosz weisen darauf hin, daß bei graviden Personen eine Vergröberung der Gesichtszüge, besonders durch Weichteilverdickung der Nase und Lippen, ferner eine Verdickung der Hände nicht selten sei, Erscheinungen, die an einen geringen Grad von Akromegalie erinnern. Ich verweise auf den im Kapitel Hypophyse angeführten Fall von Marek, bei dem man geradezu von einer passageren Forme fruste der Akromegalie sprechen kann. Was den Haarwuchs in der Linea alba anbelangt, so möchte ich denselben, wie schon oben erwähnt, eher auf die hyperplastischen Veränderungen der Nebennierenrinde beziehen. Mit einer Funktionssteigerung der Hypophyse wird auch die Beobachtung Halbans in Zusammenhang gebracht, daß bei jugendlichen Personen, deren Epiphysenfugen noch nicht völlig verschlossen waren, während der Gravidität das Wachstum schubweise wieder einsetzen kann. Darauf komme ich weiter unten noch zurück.

Wir sehen also, daß in der Gravidität Funktionssteigerung der Hypophyse gleichzeitig mit Funktionssteigerung der interstitiellen Drüse einhergeht, wie dies überdies auch bei der Akromegalie der Fall ist. Es bleibt nur noch ein Punkt, der die Anschauung von Tandler und Grosz sehr zu stützen scheint. Tandler und Grosz berufen sich auf die Beobachtung, daß Exstirpation der Ovarien also Fortfall der innersekretorischen Tätigkeit derselben zu einer Vergrößerung der Hypophyse führt und sehen die Ursache des Hochwuchses der Kastraten in einer Steigerung der Hypophysenfunktion. Fischera hat zuerst mitgeteilt, daß bei Kapaunen und Ochsen die Hypophyse oft doppelt so groß sei, als bei Hähnen und Stieren. Ferner gibt Jutaka Kon an, daß er bei acht kastrierten Frauen die Hypophyse vergrößert und ziemlich schwer fand. Die Vergrößerung betraf den glandulären Teil allein; bei der histologischen Untersuchung soll sich das Bild der echten Hypertrophie gefunden haben. Endlich haben Tandler und Grosz bei Skopzen mehrfach eine auffallend große Sella turcica beobachtet. Was nun die Befunde an den Hypophysen kastrierter Tiere anbelangt, so findet sich hier aber auch die Angabe, daß Erscheinungen anscheinend degenerativer Art (Vakuolenbildung) öfter beobachtet wurden. Den Befunden von Jutaka Kon gegenüber scheint mir eine große Skepsis am Platz. Wenigstens darf man daraus nicht den Schluß auf eine Funktionssteigerung der Hypophyse ziehen wollen, denn niemand wird behaupten, daß bei kastrierten Frauen irgendwelche Symptome auftreten, die auf eine Funktionssteigerung der Hypophyse hinweisen. Bei männlichen Spätkastraten konnte eine derartige Vergrößerung der Sella turcica weder bei einem von mir beobachteten Fall (Kastration im 26. Lebensjahr) noch bei dem Fall von Rieger (briefliche Mitteilung) beobachtet werden. Ferner geben schon Tandler und Grosz an, daß

sie bei Eunuchoiden keine Vergrößerung der Sella fanden, auch ich werde später vier Fälle von Eunuchoidismus mitteilen, bei denen die Sella normal oder auffallend klein war. Was endlich den Hochwuchs der Eunuchen und Eunuchoiden anbelangt, so möchte ich diesen nicht auf eine Funktionssteigerung der Hypophyse sondern auf die Persistenz der Epiphysenfugen beziehen. Wie wir im Kapitel Hypophyse gesehen haben, führt die Frühakromegalie durchaus nicht immer zum Hochwuchs, auch dann nicht, wenn der Epiphysenfugenverschluß nicht frühzeitig eintritt. Auch sonst finden sich weder bei Eunuchen noch bei Eunuchoiden irgendwelche Zeichen der Überfunktion oder gesteigerter Funktion der Hypophyse; ich erinnere nur an das so charakteristische Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei der Akromegalie! Die Anschauung von Launois und Roy, daß die Funktionssteigerung der Hypophyse bei offenen Epiphysenfugen zum Hochwuchs oder Riesenwuchs und bei bereits geschlossenen Epiphysenfugen zur Akromegalie führt, ist meines Erachtens nach ebenso unhaltbar wie die Ansicht, daß Ausfall der Keimdrüsen Funktionssteigerung der Hypophyse erzeugt. Verfolgt man beide Ansichten bis in ihre letzten Konsequenzen, so kommt man zu dem Postulat, daß Kastration nach Epiphysenschluß akromegale Erscheinungen hervorrufen müsse, was bekanntlich nicht der Fall ist. Ich glaube daher, daß auch das Halbansche Symptom der Wachstumssteigerung bei jugendlichen Schwangeren nicht so sehr auf der Funktionssteigerung der Hypophyse, als vielmehr auf der periodisch gesteigerten Vitalität des ganzen Organismus bei offenen Epiphysenfugen beruht.

Kehren wir nun wieder zum Verhalten des Blutdrüsenapparates bei der Schwangerschaft zurück. Ich habe hier noch die schon im Altertum bekannte Tatsache zu erwähnen, daß die Schilddrüse in der Schwangerschaft an Volumen zunimmt. Es entwickelt sich eine parenchymatöse Struma, die sich bei der Palpation weich anfühlt. Es ist wohl kein Zweifel, daß diese Volumsvergrößerung mit einer leichten Steigerung der Funktion einhergeht, die eben eine Teilerscheinung der gesteigerten Vitalität ist.

Eine Funktionssteigerung der Epithelkörperchen und des Pankreas können wir nur indirekt erschließen, nämlich daraus, daß eine latente Insuffizienz dieser Blutdrüsen in der Schwangerschaft manifest zu werden pflegt; wir haben Grund anzunehmen, daß dies infolge gesteigerter Anforderungen eintritt und daß daher normalerweise die Funktion dieser Blutdrüsen gesteigert ist.

Es wären jetzt noch die Veränderungen zu schildern, die die Brustdrüsen in der Gravidität durchmachen. Zuerst möchte ich aber einige Bemerkungen über die Entwicklung derselben vorausschicken. Halban, dem wir sehr wichtige Arbeiten auf diesem Gebiet verdanken, unterscheidet vier zeitlich getrennte Perioden verstärkter Wachstumsimpulse. Die erste fällt ungefähr an die Grenze zwischen achten und neunten Lunarmonat. Die zweite in die Zeit der Pubertät, die dritte immer wiederkehrend in die prämenstruelle Periode und die vierte, besonders intensive, in die Zeit der Gravidität. Für die ersten drei Wachstumsimpulse stellt das Ovarium das trophische Zentrum dar. Das geht schon daraus hervor, daß bei Störungen in der Entwicklung der Ovarien auch die Entwicklung der Brüste zurückbleibt (Foges). Der Wachstumsimpuls in der Pubertät führt bekanntlich zu einer beträchtlichen Entwicklung von Drüsenparenchym. Der Wachstumsimpuls in der prämenstruellen Periode kann in seltenen Fällen so stark sein, daß es bei virginellen Individuen zur Sekretion von Kollostrum und nachher während der Menstruation zur Milchsekretion kommt (Scanzoni, Gauthier). Der intensivste Wachstumsimpuls tritt während der Gravidität ein. Die Brüste schwellen an und gegen Ende der Schwangerschaft ist Kollostrum ausdrückbar. Es ist kein Zweifel, daß auch dieser Wachstumsimpuls durch Hormone ausgelöst

wird. Das beweist die Beobachtung an den beiden siamesischen Zwillingsschwestern Blažek; als die eine gravid wurde, schwollen auch bei der anderen die Brüste an und nach der Entbindung der Zwillingsschwester stellte sich auch bei jener Milchsekretion ein (Schauta). Grigori und M. Cristea konnten an parabiotischen Tieren dieselbe Beobachtung machen. Für die Hormontheorie spricht auch die Beobachtung Ribberts, daß transplantierte Mammae nach der Geburt Milch sezernieren. Für die Schwangerschaftshyperplasie der Mammae ist aber das Ovarium nicht notwendig, da auch trotz im Frühstadium der Schwangerschaft vorgenommener Kastration die Entwicklung der Brüste in normaler Weise vor sich geht und die Frauen imstande sind, das Kind zu stillen. Mainzer hat 16 solche Fälle aus der Literatur zusammengestellt und Halban diesen noch drei weitere hinzugefügt. Es scheint vielmehr der Wegfall der Ovarien später auf die Milchproduktion einen günstigen Einfluß zu haben, da die Tierzüchter angeben, daß kastrierte Kühe reichlicher Milch geben. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch ein Fall von Foges. Bei einer Frau hielt nach einer Geburt die Milchsekretion durch 17 Jahre an. Währenddessen bestand dauernd Amenorrhoe. Nach 17 Jahren trat einmal Menstruation und neuerliche Konzeption ein. Nach der Geburt dauerte die Milchsekretion wieder durch sechs Jahre an.

Zwei bis vier Tage nach der Geburt schießt gewöhnlich die Milch ein. Es ist dabei gleichgültig, ob die Geburt zur normalen Zeit erfolgt oder ob es sich um eine Frühgeburt handelt. Man hat sogar beobachtet, daß nach einem Abortus am Ende des zweiten Schwangerschaftsmonats Milchsekretion eintrat. Da die Schwangerschaftshyperplasie der Brustdrüsen von der Anwesenheit der Ovarien unabhängig ist, so haben Starling und Lane-Claypon den Foetus als Quelle des Brustdrüsenhormons angenommen. Tatsächlich gelang es ihnen auch, durch Injektion von Extrakten aus Embryonen in die Bauchhöhle noch nicht gedeckter Kaninchen das Wachstum der Brustdrüsen anzuregen. Auch Biedl und Königstein schließen sich dieser Ansicht an, ebenso in neuerer Zeit Foà, der auf Grund seiner Experimente auch die Ansicht vertritt, daß das Brustdrüsenhormon nicht artspezifisch ist. Demgegenüber hat Halban die Ansicht vertreten, daß die Schwangerschaftshyperplasie der Brüste durch ein Hormon erzeugt werde, das vom Chorionepithel der Placenta ausgeht. Halban stützt seine Ansicht auf folgende Beobachtungen: Die Schwangerschaftshyperplasie der Brustdrüsen kann sich auch dann noch weiter entwickeln, wenn die Frucht schon lange abgestorben ist, wofern die Placenta noch längere Zeit am Leben bleibt. Stirbt auch die Placenta ab, so hört die Weiterentwicklung der Brustdrüsen auf und die Milch schießt ein. Halban beobachtete ferner zwei Fälle von Blasenmole, bei denen nach Ausstoßung der Mole Milchsekretion auftrat. Halban legt dar, daß die Chorionzotten aus dem befruchteten Ei sich entwickeln und trotz mächtiger Wucherung bis zum Ende der Schwangerschaft eine nur relativ geringe Differenzierung durchmachen. Aus der Kopulation von Spermatozoon und Ovarium erkläre sich, daß die hormonopoetische Wirkung des Chorionepithels stärker sei als die des Ovariums allein. Gegen die klinischen Beobachtungen Halbans läßt sich eigentlich kaum etwas einwenden. Hingegen scheint mir dadurch nicht widerlegt, daß auch von der Frucht Brustdrüsenhormone ausgehen können, denn es kann zwar das Chorionepithel ohne Frucht, aber nicht diese ohne jenes weiterleben. Es scheint mir daher die Kluft zwischen den Anschauungen Halbans und denen Starlings nicht unüberbrückbar zu sein.

Noch einige Bemerkungen über das Einschießen der Milch, das wie schon oben erwähnt gewöhnlich 2—4 Tage nach der Geburt eintritt. Man hat die Ursache des Einschießens im Saugakt gesehen, Halban weist aber darauf

hin, daß das Saugen während der Gravidität zwar die Sekretion von Kollostrum befördert, aber nie Produktion von Milch hervorruft (Fälle von Duval und Hildebrand). Das Einschießen der Milch erfolgt ja auch in Fällen, in denen das Kind nach der Geburt nicht angelegt wird. Hingegen ist (von seltenen Fällen abgesehen, vgl. den oben angeführten Fall von Foges) der Saugakt oder Abziehen der Milch für das Weiterbestehen der Milchsekretion erforderlich. Aus einer Reihe klinischer Beobachtungen zieht Halban den Schluß, daß das Einschießen der Milch immer zeitlich mit der Entfernung resp. dem Absterben der Placenta zusammenfällt. Auch die Entfernung der Ovarien kann außerhalb der Gravidität eine bestehende Milchsekretion steigern, während bekanntlich durch Auftreten der Menstruation während der Laktation die Milchsekretion und zwar in der prämenstruellen Periode gehemmt und auch die Menge ihrer festen Bestandteile besonders des Kaseins, des Fettes und der Salze vermindert wird (N. Davis). Ja sogar im Beginn des Klimakteriums kann mit der Einstellung der Ovarialfunktion eine Zeitlang schmerzhafte Schwellung der Brüste und Milchabsonderung auftreten. Halban teilt einen solchen Fall mit. Halban kommt daher zu dem Schluß, daß das Ovarium ebenso wie die Placenta nur weniger intensiv wachstumsbefördernd und sekretionshemmend auf die Brustdrüsen einwirke.

Endlich wären noch die von Halban beschriebenen Schwangerschaftsreaktionen des Foetus zu erwähnen. Die Uteri neugeborener Mädchen zeigen regelmäßig bedeutende Hyperämie und histologische Veränderungen der Schleimhaut, die große Ähnlichkeit mit denen bei der Menstruation haben. Es kann sogar zu Hämorrhagien aus dem Genitale kommen, die mit der Menstruatio praecox nichts zu tun haben, da letztere gewöhnlich viel später einsetzt und hier die Ovarien schon Zeichen der Reife aufweisen. Der Uterus neugeborener Mädchen zeigt auch immer nach der Geburt eine geringe Involution, die gewöhnlich drei Wochen post partum vollendet ist. Ferner zeigen die Brustdrüsen neugeborener Mädchen und Knaben Anzeichen von Epithelwucherungen, ja sogar Kollostrumsekretion (Hexenmilch). Ferner zeigt das Blut einen leichten Grad von neutrophiler Hyperleukocytose und gesteigerter Gerinnungsfähigkeit. Endlich zeigt auch die Prostata neugeborener Knaben leichte Hyperplasie, die dann der puerperalen Involution verfällt. Halban setzt alle diese Erscheinungen mit Recht in Analogie zu den Schwangerschaftsreaktionen und leitet sie von der hormonopoetischen Funktion des Chorionepithels ab.

Nach der Geburt kommt es bekanntlich bei der Mutter rasch zu einer Rückbildung der gesamten tiefgreifenden Veränderungen, die vorhin geschildert wurden. Die neutrophile Hyperleukocytose macht einer Leukopenie mit Mononukleose, die Tachykardie vorübergehend einer Bradykardie Platz. Mit dem Einschießen der Milch treten reichlich eosinophile Zellen im Blute auf (Blumental). Nach Novak und Jetter finden sich in der ersten Zeit des Puerperiums verschiedene Reizsymptome des gesamten vegetativen Systems; allmählich verschwinden auch die Zeichen einer Funktionssteigerung des Blutdrüsenapparates wieder.

Überblicken wir nun die geschilderten, im Organismus der Schwangeren auftretenden Veränderungen, so ergibt sich ohne weiteres, daß sie vollkommen analog sind denen, die wir in der prämenstruellen Periode kennen gelernt haben, während die des Puerperiums der Blutungszeit gleichzusetzen sind. Bekanntlich fällt ja auch die Geburt mit dem Menstruationstermin zusammen. Es scheint daher der Ausspruch W. H. Freunds gerechtfertigt, daß „die Geburt eine Menstruation sei, bei der ein völlig entwickeltes Ei ausgestoßen wird“. Während aber die Erscheinungen der prämenstruellen Periode vom Ovarium ausgehen, so kann es gar keinem Zweifel unterliegen, daß dieselben, aber potenzierten Erscheinungen der Gravidität von dem sich entwickelnden Ei ausgehen,

es scheint mir daher der Schluß sehr naheliegend, daß auch die Erscheinungen der prämenstruellen Periode von dem heranreifenden Follikel ausgelöst werden, und es ist daher nur verständlich, daß die Exstirpation der Ovarien während der Gravidität auf diese Erscheinungen keinen Einfluß haben kann, da sich das heranreifende Ei jetzt nicht mehr in demselben, sondern im Uterus befindet. Daraus ergibt sich dann aber, daß, wenn wir beim Weibe eine interstitielle Drüse anerkennen, diese mit den Erscheinungen während der Gravidität nur sehr wenig zu tun hat. Sie nimmt an der Hyperplasie und an der Funktionssteigerung nur in demselben Maße teil, wie es die anderen Blutdrüsen tun, und die stärkere Prononcierung mancher sog. Geschlechtscharaktere mag damit in Zusammenhang stehen. Die wichtigsten durchgreifendsten Schwangerschaftsveränderungen sind jedenfalls von ihr unabhängig.

Im Klimakterium zeigt die interstitielle Drüse gewisse regressive Veränderungen, bleibt aber doch zum Teil erhalten, während die Ovulation vollständig sistiert. Die Lipoidämie, die Neumann und Herrmann bei postklimakterischen Frauen beobachteten, dürfte nach meiner Anschauung auf den Ausfall der Funktion des Follikelapparates zurückzuführen sein. Die Libido kann bekanntlich bisweilen noch lange erhalten bleiben. Die Keimdrüsenfunktion geht gewöhnlich mit einer Zunahme des Fettpolsters am Bauch und an den Mammae einher. In der Übergangsperiode treten bekanntlich zahlreiche nervöse Symptome auf, die auf ungemein wechselnde und mannigfaltige Erregungszustände in den vegetativen Nerven hindeuten. Mannigfaltige Symptome psychischer Übererregbarkeit gesellen sich hinzu, eine bestehende Hysterie wird verschlechtert und bei einer bestehenden Disposition kommt es ev. zu klimakterischen Psychosen, die keinen spezifischen Charakter haben (Krafft-Ebing).

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob auch beim Mann dem Generationsapparat eine innere Sekretion zukommt. Wir haben vorhin gesehen, daß es einerseits klinische Beobachtungen gibt dahingehend, daß die Funktion des Generationsapparates sich nicht ausbildet (vgl. die Kryptorchides inguinales Variots), während die interstitielle Drüse und damit auch der männliche Habitus gut entwickelt ist, und daß andererseits auch durch das Experiment ähnliche Verhältnisse geschaffen werden können. Es wäre nun zu untersuchen, ob solche sterile aber sonst männliche Individuen die gleiche Libido besitzen wie normale Individuen. Das Hauptgewicht ist bei dieser Fragestellung wohl darauf zu legen, daß die Entwicklungsstörung in früher Jugend einsetzt oder daß der experimentelle Eingriff an ganz jungen Tieren vorgenommen wird. Denn die Erfahrung lehrt, daß, wenn einmal der Generationsapparat sich voll entwickelt und normal funktioniert hatte, auch bei vollständiger Entfernung der Keimdrüsen die Libido noch lange Zeit erhalten bleiben kann. Es scheint mir aber wichtig, daß auch in solchen Fällen die Libido meist nur durch äußere Einflüsse ausgelöst wird. Im großen ganzen scheint mir, wenn ich dies auch nicht mit Sicherheit beweisen kann, daß ein normal starker Geschlechtstrieb nur bei normaler Funktion der Generationsdrüse vorhanden ist und ich glaube, daß dieser Umstand für eine hormonopoetische Funktion der Generationsdrüse selbst spricht.

Die bekannte erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem, die sich im Bewegungsdrang und in einem höheren Muskeltonus äußert, die aber auch in geistiger Beziehung in höheren schöpferischen Leistungen zum Ausdruck kommt und besonders die Sturm- und Drangperiode charakterisiert, möchte ich mehr auf die hormonopoetische Tätigkeit der Generationsdrüse zurückführen. Was experimentell über diesen Gegenstand vorliegt, läßt sich zur Stütze dieser Anschauung nicht heranziehen. Im großen ganzen sind die zahl-

reichen Mitteilungen über die anregende Wirkung der Hodenextrakte und des Spermins Poehl nicht mit der nötigen Kritik durchgeführt; die sorgfältigen Untersuchungen von Zoth und Pregl, die eine Steigerung der Muskelleistung ergaben, sind aber mit Extrakten aus ganzen Hoden angestellt worden, so daß wir darüber nicht orientiert sind, welchen Anteil die Generationsdrüse daran hat.

Während beim Mann die Funktion der Generationsdrüse eine mehr kontinuierliche ist, bestehen bei den meisten männlichen Tieren bekanntlich die gleichen Zyklen wie beim weiblichen Geschlecht. Die vollständige Entfernung der Keimdrüsen verhindert bekanntlich die Wiederkehr der Brunst. Wenn in einigen Fällen die Brunstwelle in sehr abgeschwächter Form noch eine zeitlang weiter besteht, so möchte ich dieser Tatsache nicht so viel Gewicht beilegen, wie Halban es tut. Auch hier muß man bedenken, daß der Organismus schon durch längere Zeit auf die Brunstwelle eingestellt war. Was aber etwaige Kohabitationsversuche anbelangt, so ist möglich, daß sie psychisch durch das brünstige Weibchen ausgelöst werden können. Ich glaube, daß auch hier die Frage diskutabel ist, ob nicht manche von den gewöhnlich den sekundären Geschlechtsmerkmalen zugezählten Brunsterscheinungen, die zum Begattungsakt notwendig sind, wie z. B. die Hypertrophie der Armmuskulatur und der Daumenschwielen beim Frosch, durch die Generationsdrüse ausgelöst werden. Experimentelle Untersuchungen, welche diese Frage zu klären vermöchten, habe ich bisher nicht auffinden können.

I. Die Missbildungen.

Es liegt nicht in meiner Absicht, hier eine umfassende Darstellung der an den Keimdrüsen vorkommenden Mißbildungen zu geben. Ich will nur einige Typen herausgreifen, die mir wichtig scheinen, um die früher skizzierten Probleme diskutieren zu können.

1. Die Aplasie der Keimdrüsen.

Halban hat die in der Literatur vorliegenden Mitteilungen über Fälle von kongenitaler Amorphie resp. Aplasie der Ovarien zusammengestellt. Sie stammen alle aus der älteren Literatur und es sind daher von Tandler und anderen Zweifel an der Exaktheit der Beobachtungen geäußert worden. Diese Zweifel dürften sich wohl nicht auf jene Beobachtungen von Anorchie erstrecken, die bei Knaben kurz nach der Geburt gemacht wurden. In solchen Fällen fanden sich immer auch Anomalien des inneren Genitales, wie Mangel der Epididymis oder der Funiculi spermatici oder der Vesiculae seminales. Wenn wir aber von manchen in der älteren Literatur mitgeteilten Beobachtungen von Aplasie der Keimdrüsen hören, daß dabei das äußere und innere Genitale ganz gut entwickelt oder daß bei männlichen Individuen ein Bart vorhanden war, so sind solche Zweifel wohl berechtigt. Es ist jedenfalls sehr auffällig, daß solche Beobachtungen in den letzten Dezennien nicht mehr gemacht wurden, obwohl die Zahl der Sektionen sich enorm erhöht hat. Aus den erwähnten Beobachtungen von Anorchie bei neugeborenen Kindern kann höchstens mit Vorsicht geschlossen werden, daß auch ohne Keimdrüsen eine wenn auch gestörte Entwicklung des männlichen oder weiblichen genitellen Hilfsapparates, vielleicht auch anderer Merkmale des männlichen Geschlechtes bis zu einem gewissen Grade möglich ist.

Auch die Beobachtungen, die Landau und Pick heranziehen, um die Existenz von Individuen neutrius generis zu beweisen, scheinen mir nicht einwandfrei zu sein. Ich führe die folgenden beiden Fälle an, die von Pick

als besonders wichtig betrachtet werden. In dem Falle von v. Swinarski-Pfannenstiel handelte es sich um eine 55jährige, unverheiratete „Frau", die nie menstruiert hatte. Der Gesamthabitus war männlich, die Klitoris 3 cm lang, die beiden Ovarien waren bedeutend vergrößert, ihre Oberfläche glatt, Corpora lutea waren nicht zu sehen, bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sie sich als vollständig „parenchymlos". Das innere Genitale war weiblich. In dem Falle von Howitz handelte es sich um eine 49jährige, unverheiratete „Frau". Die Behaarung und die Beckenform waren männlich, die großen und kleinen Labien waren vorhanden, die Klitoris war 6 cm lang und 2 cm dick. Der Sinus urogenitalis war flach, am Boden desselben fand sich eine feine Öffnung, von der aus man mit einer dünnen Sonde in eine 7 cm lange Vagina gelangte. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr sollen einige Male Blutungen aus dem Genitale in Abständen von ein bis mehreren Jahren erfolgt sein. „An Stelle der Ovarien beiderseits fand sich ein Gebilde von Gestalt und Größe einer Mandel." Follikelbildung in den Ovarien fehlte, das Stroma war auffallend hart. Man kann von diesen in höherem Alter zur Beobachtung gelangten Fällen wohl nicht mit Sicherheit behaupten, daß der Follikelapparat immer ganz gefehlt habe. Das Fehlen der Menstruation läßt nicht ausschließen, daß nicht wenigstens eine Zeitlang ein Ansatz zur Ovulation da war. Auch fehlen Angaben über die Dimensionierung des Körpers. Endlich wäre auch eine Untersuchung der Nebennierenrinde in solchen Fällen sehr wünschenswert. Es scheint mir daher nicht aussichtsreich, solche Fälle in die Diskussion einzubeziehen.

2. Der Hermaphroditismus.

Man unterscheidet einen Hermaphroditismus verus und einen Hermaphroditismus spurius oder Pseudohermaphroditismus. Fälle von Hermaphroditismus verus, bei denen sowohl Ovarien wie Hoden funktionsfähig waren, sind beim Menschen bisher nicht bekannt. Hingegen gibt es Fälle von sog. Ovotestis; ich führe einige Beispiele an. Der Fall von Salén betraf eine 43jährige „Frau". Seit dem 17. Jahr bestand Menstruation, die Klitoris war 5 cm, die Scheide 8 cm lang, die großen Schamlippen waren normal entwickelt, der Habitus war weiblich. Die Ovotestes zeigten im ovariellen Teil Graafsche Follikel und typische Ovula, im Hodenanteil Samenkanälchen, Leidigsche Zwischenzellen aber keinen Samen. Der Fall von Simon betraf einen 20jährigen „Mann". Das Individuum fühlte sich als Mann. Die geschlechtliche Neigung war männlich. Seit drei Jahren bestanden Menstruationen, die sekundären Geschlechtscharaktere waren angeblich gemischt, doch herrschten die weiblichen vor. Die großen Labien waren gut entwickelt, der Penis war 6,5 cm lang, die Glans war nicht durchbohrt. Es fanden sich Tuben, Parovarien, Ligamenta lata; Vasa deferentia und Epididymis waren ohne Zusammenhang mit dem Hodenteil der Ovotestis. In letzterer fand sich typisches Keimdrüsengewebe beiderlei Geschlechts, aber keine sicheren Zeichen von Funktion.

Beim Pseudohermaphroditismus finden sich Keimdrüsen des einen Geschlechtes und Geschlechtsmerkmale des anderen. Man unterscheidet einen Pseudohermaphroditismus internus, wenn nur die inneren Geschlechtswege, und einen externus, wenn nur die äußeren Geschlechtswege dem anderen Geschlecht angehören, und einen Pseudohermaphroditismus completus, wenn sowohl die inneren wie die äußeren Geschlechtswege dem anderen Geschlecht angehören. Ferner je nach der Zugehörigkeit der Keimdrüsen einen Pseudohermaphroditismus femininus oder masculinus.

Ich führe als Beispiel für den Pseudohermaphroditismus completus den Fall von Heyn an. Der Habitus des 46jährigen Individuums war vollkommen

weiblich. Es war seit dem 21. Jahr verheiratet, der sexuelle Verkehr war vollkommen normal und erfolgte mit Orgasmus und Erguß. Es fand sich ein Vaginalblindsack; Uterus, Ovarien und Prostata fehlten. Beiderseits waren Hoden vorhanden.

Beim Pseudohermaphroditismus finden sich alle nur denkbaren Varietäten. Es gibt Fälle von somatischem Pseudohermaphroditismus, bei dem nicht nur die Geschlechtsorgane, sondern auch die psychischen Eigenschaften dem anderen Geschlecht angehören. v. Neugebauer hat 25 solche Fälle gesammelt. Ferner gibt es Fälle, bei denen die sekundären Geschlechtscharaktere wie Behaarung, Stimmbildung, Dimensionierung des Körpers zum Teil dem einen, zum Teil dem anderen Geschlecht angehören. Ferner gibt es Fälle, bei denen Keimdrüsen und Genitale dem einen, die sekundären Geschlechtscharaktere dem anderen Geschlecht angehören (Pseudohermaphroditismus secundarius (Halban).

Endlich liegen noch Beobachtungen über halbseitigen Hermaphroditismus vor. Beim Menschen ist diese Erscheinung, soweit mir bekannt ist, nur in ganz rudimentärer Form beobachtet worden. Halban zitiert Beobachtungen von halbseitiger Entwicklung der Brust bei Frauen; hingegen liegen sehr bemerkenswerte Beobachtungen der Zoologen vor. Delbet sah Schmetterlinge, die auf der einen Seite ein Ovarium, auf der anderen Seite einen Hoden besaßen und bei denen die eine Körperhälfte weiblich, die andere männlich gefärbt war. Ferner zitiere ich die bekannte Beobachtung von Weber. Ein Finke besaß einen Hoden und männliches Gefieder auf der einen, ein Ovarium und weibliches Gefieder auf der anderen Seite.

Überblicken wir nun das reiche Tatsachenmaterial, aus dem ich zwar verhältnismäßig nur wenige aber, wie ich glaube, wichtige Beispiele ausgesucht habe und versuchen wir auf Grund derselben an die Diskussion der oben skizzierten Probleme heranzutreten.

Wenden wir uns zuerst den Beziehungen zwischen Keimdrüsen und den sekundären Geschlechtscharakteren zu. Ich möchte hier die verschiedenen Anschauungen nochmals in groben Umrissen skizzieren. Wir haben gesehen, daß sich in dieser Beziehung zwei Anschauungen schroff gegenüberstehen. Nach der einen sind die Geschlechtscharaktere voraus bestimmt, es gibt eine männliche, eine weibliche und eine hermaphroditische Anlage und die Keimdrüsen üben nur einen protektiven Reiz auf die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale aus; nach der anderen sind es die Keimdrüsen allein, die die Geschlechtsmerkmale formen. Die Autoren, welche die letztere Ansicht vertreten, weisen darauf hin, daß zwar schon in den ersten Embryonalstadien Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht zu beobachten sind, daß aber auch die Keimdrüsen schon in dieser Zeit sich zu entwickeln und ihren Einfluß auszuüben beginnen.

Es ist auf den ersten Blick einleuchtend, daß die große Mannigfaltigkeit der Erscheinungen durch die letztgenannte Annahme nicht in befriedigender Weise erklärt werden kann. Wie sollen wir uns das Zustandekommen des Pseudohermaphroditismus completus erklären, bei dem die Keimdrüsen des einen Geschlechtes zur Ausbildung der Geschlechtsmerkmale des anderen führen, wenn die Keimdrüsen einen spezifischen geschlechtsbestimmenden formativen Reiz ausüben. Noch weniger erklärlich ist nach dieser Annahme das Auftreten des halbseitigen Hermaphroditismus. In dieser Beziehung kommen wir, von welcher Seite wir die Sache auch betrachten wollen, um die Halbansche Anschauung nicht herum. Für diese Anschauung spricht auch der Umstand, daß beim Pseudohermaphroditismus die heterosexuellen Merkmale sich ebenfalls in der Pubertätszeit mächtig entwickeln, und die bekannte

Tatsache, daß eineiige Zwillinge immer gleichen Geschlechtes sind. Allein wenn wir diese Annahme bis in ihre letzten Konsequenzen verfolgen, so stoßen wir auf große Schwierigkeiten. Nach dieser Anschauung wäre nämlich anzunehmen, daß der protektive Einfluß der Keimdrüsen auch immer wirksam wird, wenn er auf eine heterosexuelle Anlage trifft. Es wäre demnach zu erwarten, daß, wenn die Keimdrüsen bei einem sexuell noch nicht entwickelten Tier exstirpiert und diesem dann Keimdrüsen des anderen Geschlechtes implantiert werden, auch dann die ursprüngliche Anlage voll zur Entwicklung kommt. Diesen Weg hat Steinach beschritten. Er implantierte Ovarien auf vorher kastrierte Männchen von Meerschweinchen und Ratten. Die Transplantate heilten ein, es entwickelte sich nicht nur die interstitielle Drüse weiter, sondern es entwickelten sich auch die Primärfollikel zu großen Follikeln mit normalen Eizellen und es kam in ganz normaler Weise zur Bildung von atretischen Follikeln und von Corpora lutea. Bei diesen Tieren entwickelte sich der Penis nicht nur nicht weiter, sondern er wurde sogar in seiner Entwicklung gehemmt. Wurde Tube und ein Stück vom Uterus mit transplantiert, so wuchsen diese Organe zu reifen Organen heran. Ferner kam es zu einer mächtigen Entwicklung der Brustdrüsen, die in der Form und Größe ganz denen normaler Weibchen glichen, ja sogar dieselben an Größe noch übertrafen. Die Tiere blieben ferner im Wachstum zurück, die Körper zeigten ganz die Dimensionierung der Weibchen; auch der Haarwuchs, die Fettlager zeigten weibliche Beschaffenheit und eine Umstimmung der psychischen Geschlechtscharaktere soll eingetreten sein.

Wenn auch den Steinachschen Versuchen erst volle Beweiskraft zukommen wird, wenn es gelingen wird, in umgekehrter Weise durch Implantation von Hoden bei vorher kastrierten Weibchen die männlichen Geschlechtsmerkmale voll zur Entwicklung zu bringen, so wird man zugeben müssen, daß sie mit der Halbanschen Anschauung in Widerspruch stehen. Allein ich glaube, man würde die Schwierigkeit des Problems nicht übersehen, wenn man durch dieselben das Problem als völlig gelöst ansehen würde; denn durch die Steinachschen Versuche wird das Auftreten heterosexueller Merkmale bei Vorhandensein der andersartigen Keimdrüsen nicht erklärt. Die hierher gehörigen Beobachtungen haben Biedl zur Annahme einer hermaphroditischen Anlage der Keimdrüsen geführt. Das Auftreten heterogener Geschlechtsmerkmale wird von Biedl in der Weise erklärt, daß der innersekretorische Anteil der Keimdrüse, der dem anderen Geschlecht angehört, die Oberhand gewinnt. Biedl will so z. B. das Auftreten gewisser männlicher Merkmale bei alten Frauen nach der Menopause erklären.

Beim Sistieren der Tätigkeit der weiblichen Keimdrüsen kann es nach Biedl zu einem Umschlag der Geschlechtsmerkmale kommen, indem die existente männliche Keimdrüse weiter funktioniert. Ich möchte Novak beistimmen, wenn er die Beispiele, die Biedl heranzieht, nicht für überzeugend hält. Das Auftreten des sog. Altweiberbartes ist kein männliches Geschlechtsmerkmal. Sein Auftreten läßt sich viel besser nach Halban verstehen, der darauf hinweist, daß die einzelnen Geschlechtscharaktere eine sehr verschiedene Wachstumstendenz besitzen und die Bartentwicklung bei der Frau ungemein verlangsamt ist. Ebenso möchte ich in der Lokalisation des Fettansatzes bei alternden Männern nicht ein weibliches Geschlechtsmerkmal sehen, sie ist nur ein Zeichen des beginnenden Erlöschens der Keimdrüsentätigkeit, nur die Andeutung eines Symptoms, das wir beim Eunuchoidismus in frühen Lebensaltern in ausgesprochener Weise vor uns haben.

Es scheint mir daher nur die Möglichkeit zu bestehen, die Lösung des Problems in einer anderen Richtung zu suchen, indem wir nicht alle Erschei-

nungen in eine der angeführten Anschauungen hineinzudrängen versuchen, sondern uns die Frage vorlegen, ob nicht die Entstehung der Geschlechtsmerkmale durch eine Mehrzahl von Faktoren determiniert wird. Von der Annahme einer präexistenten Anlage gewisser Geschlechtsmerkmale können wir nicht abgehen, ohne den Boden ganz unter den Füßen zu verlieren. Es wäre aber vor allem an die Möglichkeit zu denken, daß für manche Geschlechtsmerkmale die Keimdrüsen tatsächlich den formativen Reiz abgeben, besonders wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, daß manche Geschlechtsmerkmale unter dem dominierenden Einfluß der interstitiellen Drüse, andere unter dem der Generationsdrüse stehen. Ich habe vorhin ausgeführt, daß, wenn wir beim Weib eine unabhängige Funktion von interstitieller und Generationsdrüse zugeben, die Entwicklung der Brustdrüse nur unter dem formativen Reiz des Follikelapparates resp. des Eies zu stehen scheint. Es ist von diesem Gesichtspunkt aus bemerkenswert, daß Steinach in seinen Experimenten nicht nur die interstitielle Drüse sondern auch den Follikelapparat transplantierte. Man kann sich zwar vorstellen, daß die interstitielle Drüse, gleichgültig ob sie von einer männlichen oder einer weiblichen Keimdrüse stammt, den gleichen protektiven Reiz auf gewisse präexistente männliche oder weibliche Geschlechtsmerkmale ausübt, es wird aber niemand die gleiche Wirkung von der männlichen wie von der weiblichen Generationsdrüse erwarten wollen.

Endlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß die Entwicklung mancher Geschlechtsmerkmale ganz oder teilweise unter dem Einfluß anderer Blutdrüsen steht. Gerade in dieser Richtung hat sich in der neueren Zeit ein bemerkenswerter neuer Gesichtspunkt eröffnet, der auch das Auftreten mancher heterosexueller Geschlechtsmerkmale in ein neues Licht zu rücken geeignet ist. Ich erinnere an jene Beobachtungen, die bei den Tumoren der Nebennierenrinde ausführlich beschrieben wurden. Bei Frauen, die sich bis zur Pubertät oder noch über diese hinaus ganz normal entwickelt hatten, kommt es mit der Entwicklung eines Nebennierentumors zur Amenorrhöe, Atrophie des Uterus und gleichzeitig zu Hypertrichose. Schnurr- und Backenbart tritt auf, reichliche Behaarung am Stamm entwickelt sich, kurz die Behaarung nimmt ganz den männlichen Typus an. Die Annahme, daß diese heterosexuelle Behaarung auf die Überfunktion der Nebennierenrinde zurückzuführen ist, ist sehr wahrscheinlich, sie legt den Gedanken nahe, daß auch der virile Typus der Behaarung, der bei akromegalen Frauen oder ev. während der Schwangerschaft normaler Frauen unter Umständen beobachtet wird, die gleiche Ursache hat, da bei beiden Zuständen Hyperplasie der Nebennierenrinde beobachtet wurde.

Warum findet dann aber bei jenen Fällen, bei denen die Entwicklung des Nebennierentumors in die früheste Jugend fällt, prämature Entwicklung der Genitalien mit starker Betonung der Geschlechtscharaktere ohne Umschlag in den heterologen Typus statt, während bei bereits reifen Frauen die Keimdrüsentätigkeit erlischt? Ich möchte zur Erklärung dieser Tatsachen nochmals auf die Verhältnisse bei der Akromegalie hinweisen. Hier finden wir neben stärkerer Betonung mancher Geschlechtsmerkmale, besonders ev. neben stärkerer Entwicklung der Behaarung (bei Frauen ev. mit virilem Typus) entweder (meist nur vorübergehende) Steigerung der Tätigkeit der Generationsdrüse (ev. mit Kollostrumsekretion) oder, was das häufigere ist, von vornherein Erlöschen derselben. Es scheint mir hierin eine Analogie zu dem Verhalten der Generationsdrüse bei Nebennierenrindentumoren zu bestehen; man kann annehmen, daß die Nebennierenrindenüberfunktion immer zu einer stärkeren Entwicklung der Behaarung am Stamm führt, daß aber eine Steigerung der Tätigkeit der Generationsdrüse nur bei besonderer Vitalität derselben eintritt, während es dort, wo diese Vitalität fehlt, rasch zur Erschöpfung kommt.

Bei sehr starken Impulsen im Kindesalter käme es demnach zur ausgesprochenen Steigerung (prämature Entwicklung), bei bereits ausgereiften Individuen zur Erschöpfung. Bei der Akromegalie, bei der diese Impulse wohl viel weniger stark sind, könnte es auch im späteren Alter zuerst vorübergehend zu einer Funktionssteigerung kommen, meist tritt aber auch hier von vornherein die Erschöpfung ganz in den Vordergrund.

Diese Beobachtungen und Überlegungen weisen wohl der Nebennierenrinde einen wichtigen trophischen Einfluß auf ein sehr wichtiges Geschlechtsmerkmal nämlich auf die Behaarung zu. Diese Annahme findet durch die Entwicklungsgeschichte und die Histologie eine gewisse Unterstützung. Erinnern wir uns, daß die Nebennierenrinde ebenso wie die interstitielle Drüse mesodermalen Ursprungs ist und daß beide sogar von unmittelbar benachbarten Stellen des Cöloms ausgehen, ferner daß das histologische Bild der Rindenzellen und der Zwischenzellen große Ähnlichkeit aufweist. Auch Glynn neigt der Annahme zu, daß die Nebennierenrinde ein trophisches Zentrum für Bartwuchs und Behaarung am Stamm ist und meint, man sollte eigentlich erwarten, daß beim Mann die Nebennierenrinde stärker entwickelt ist als beim Weib. Dies ist bekanntlich nicht der Fall. Ich möchte dem aber keine große Bedeutung zumessen. Da wir auf Annahme einer männlichen resp. weiblichen Anlage des Körpers nicht ganz verzichten können, so ist es erklärlich, daß bei normalen Impulsen der männliche resp. der weibliche Behaarungstypus zustande kommt. Wenn hingegen diese Impulse bedeutend gesteigert sind, dann wird der virile Typus beim Mann potenziert, während er beim Weib sich dem virilen Typus nähert oder ihn erreicht. Selbst unter physiologischen Verhältnissen kann z. B. in der Gravidität eine Annäherung an den virilen Typus eintreten. In den Rahmen dieser Vorstellung paßt auch die Tatsache, daß man beim Pseudohermaphroditismus femininus die Nebennierenrinden so häufig hyperplastisch gefunden hat.

II. Der A- resp. Hypogenitalismus.

1. Die Eunuchen.

Vorkommen. Die Erscheinungen des A- resp. Hypogenitalismus treten uns in der Form eines reinen physiologischen Experiments bei den Eunuchen und bei den Skopzen entgegen. Die Verschneidung ist bekanntlich schon im Altertum viel geübt worden; in Italien wurde sie noch bis vor kurzem zu „musikalischen Zwecken“, im Orient wird sie bei den Haremswächtern, bei einer religiösen Sekte Rußlands, den Skopzen, aus religiösen Gründen auch heute noch ausgeführt. In einzelnen Gouvernements Rußlands beträgt die Zahl der Skopzen nach den Angaben von Tandler und Grosz 0,5—0,8 % der Bevölkerung. Bei allen diesen Formen handelt es sich nur um männliche Individuen. Über Verschneidung bei weiblichen Individuen liegt nur ein sehr ungenauer Bericht von Roberts aus Indien vor.

Symptomatologie. Eine vorzügliche Darstellung der Symptomatologie haben Tandler und Grosz gegeben, der ich großenteils folge. Die Wirkung der Kastration ist eine verschiedene, je nachdem sie in frühester Jugend oder erst nach Eintritt der Pubertät ausgeführt wird.

Wir wollen zuerst die Erscheinungen des Keimdrüsenausfalls bei männlichen Individuen betrachten. Erfolgt die Kastration in frühester Jugend, so bleibt die Entwicklung des genitalen Hilfsapparates eine höchst mangelhafte. Penis, Prostata und Samenblasen bleiben klein (Pelikan). Bei Kastration im späteren Alter wird der Penis meist nur um weniges kleiner, stärker

schrumpft die Prostata. Man hat daher bekanntlich die Kastration zur Behandlung der Prostatahypertrophie ausgeführt. Ich komme auf die Wirkung der Spätkastration noch ausführlicher zu sprechen.

Bei frühzeitiger Kastration fehlt jeder Geschlechtstrieb und kommt es nie zu Erektion des klein bleibenden Penis. Da die Verschneidung nicht immer eine vollständige ist, so kann es bei einem Teil der Eunuchen doch zur Entwicklung einer geringgradigen Libido kommen, weshalb man bei den Haremswächtern im Orient häufig auch den Penis mit entfernte. A. Marie berichtet von einem 40jährigen, in der Kindheit verschnittenen ägyptischen Eunuchen, bei dem sich Wahnideen erotischen Inhalts zeigten.

Wird die Kastration nach Entwicklung der Pubertät ausgeführt, so kann der Geschlechtstrieb — Möbius bezeichnet ihn als den cerebralen Geschlechtstrieb — noch längere Zeit erhalten bleiben; es ist die Kohabitation noch möglich und es kommt noch zur Ejakulation von Prostatasekret.

Nach Gall soll das Kleinhirn atrophieren und zwar bei einseitiger Kastration die entgegengesetzte Kleinhirnhälfte. Diese Angabe ist auf Widerspruch gestoßen, zwar hat Möbius darauf hingewiesen, daß auch sichere Gegenbeweise nicht erbracht sind. Nach einer persönlichen Mitteilung von Prof. Tandler ist die Angabe Galls aber sicher nicht zutreffend.

Sehr verschiedenartig sind die Angaben über den Charakter kastrierter Individuen. Meist wird hervorgehoben, daß den Kastraten der Mut, die Leidenschaftlichkeit, das Streben des normalen Mannes abgehe; sie werden als tückisch, rachsüchtig und grausam geschildert. Die intellektuellen Fähigkeiten sollen hingegen nicht vermindert sein, da viele Eunuchen zu einflußreichen Stellungen emporgerückt sind. Alle diese Angaben sind schwer zu beurteilen, da bei den meisten berühmten Eunuchen der Geschichte genaue Kenntnisse über die Zeit und Vollständigkeit der Kastration fehlen. Möbius weist darauf hin, daß höhere künstlerische Begabung bei Kastrierten nicht beobachtet wurde, da man das Virtuosentum der kastrierten Sänger nicht als solche ansehen könne. Das Tierexperiment zeigt jedenfalls, daß den kastrierten Tieren (Ochsen, Wallachen, Kapaunen) der Mut, der Bewegungsdrang und die Leidenschaft der normalen männlichen Tiere fehlt.

Bemerkenswert ist der Einfluß der Kastration auf die Skelettbildung und die Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere. Kastration im jugendlichen Alter führt bei Menschen und Tieren zum Hochwuchs (Godard, Pelikan, Pittard, Becker, Lortet, Pirsche, Sellheim, Tandler und Grosz u. a.). Eunuchen von 200 cm Länge wurden oft beobachtet. Der Hochwuchs setzt erst zur Zeit der Pubertät ein. Der Epiphysenschluß ist verzögert. Manche Epiphysenfugen können bis in das höhere Alter offen bleiben. Auch die Verknöcherung der Nähte am Schädel ist verzögert. Die Zeichnung der Stirn-, Kranz-, Pfeil- und Lambdanaht ist sehr lange erhalten. Das Skelett zeigt dabei besondere Eigentümlichkeiten; der Kopf ist klein, die Hinterhauptsschuppe soll nach Gall abgeflacht sein. Die Wirbelsäule ist relativ kurz, die Extremitäten sind besonders in ihren distalen Anteilen verlängert, wodurch ein bedeutendes Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge und eine relativ große Spannweite resultiert. Oft besteht Genu-valgum-Stellung. Die Schulterbreite ist vermindert; das Becken zeigt eine Mittelform zwischen männlichem und weiblichem Becken, es bleibt infantil. Die Sella turcica wurde in einigen Fällen auffallend groß gefunden. Ich habe schon oben bemerkt, daß ich aus diesem Befund nicht eine Funktionssteigerung der Hypophyse ableiten möchte. Bei den hochwüchsigen Eunuchoiden ist, wie wir später sehen werden, die Sella nicht vergrößert, sondern eher klein. Der Kehlkopf bleibt klein, verknöchert nicht, zeigt kindliche Dimensionen, indem die beiden

Laminae thyreoideae in einem großen Winkel aneinanderschließen und die Prominentia laryngea undeutlich ist; die Stimme mutiert nicht, der kindliche Sopran bleibt erhalten. Die Knochen, besonders die langen Röhrenknochen, bleiben zart, die Muskelinsertionsstellen sind nur ganz wenig ausgebildet. Der Tonus der Muskeln ist gering, die Bewegungsphänomene sollen langsamer ablaufen. Die Muskeln sind mit Fett durchwachsen. Der Stoffwechsel der Muskeln muß durch die Kastration wesentlich verändert werden, da die Kastration dem Fleisch der männlichen Tiere den ihm anhaftenden charakteristischen Geruch nimmt, eine Erfahrung, die die Tierzüchter in weitgehender Weise verwenden.

Die Haut ist auffallend zart und blaß und zeigt bei älteren Kastraten fahlgelbes Kolorit und Runzelung. Sie ist sehr pigmentarm. Sehr charakteristisch ist die Fettverteilung, sie entspricht völlig der, wie sie bei der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis beschrieben wurde. Es finden sich also Fettwülste in der Unterbauchgegend und besonders am Mons veneris, der durch eine horizontale Falte nach oben begrenzt ist, ferner an den Nates, an den Hüften und Oberschenkeln, an den Mammae und seitlich an den oberen Augenlidern, die sackartig herabhängen können. In manchen Fällen kommt es zu ausgesprochener Adipositas. Tandler und Grosz unterscheiden zwischen einem hoch aufgeschossenen und einem fetten Eunuchentypus, doch findet sich auch bei ersterem die charakteristische Fettverteilung immer angedeutet. Das Muskelfleisch ist, ähnlich wie bei kastrierten Tieren, mit Fett durchwachsen. Der Tonus der Muskulatur ist gering.

Endlich entwickeln sich die sekundären Geschlechtscharaktere nur mangelhaft. Während das Kopfhaar dicht ist, bleiben solche Individuen bartlos und zeigen nur Lanugohaare im Gesicht, besonders am Kinn und der Oberlippe; im späteren Alter wachsen einzelne borstige Haare nach Art des Altweiberbartes an den seitlichen Partien der Oberlippe. Der Stamm bleibt völlig haarlos, die Achselhaare fehlen oder sind spärlich. Die Schamhaare fehlen oder es finden sich nur einzelne spärliche Haare an der Peniswurzel. Auch das Perineum bleibt haarlos. Die Involution der Thymusdrüse ist gering.

Viel weniger wissen wir über die Folgen der Kastration im jugendlichen weiblichen Organismus. Nach den allerdings wenig genauen Angaben von Roberts sollen auch die weiblichen Kastraten hochgewachsen sein, der Hilfsapparat des Genitales soll völlig unentwickelt bleiben, die sekundären Geschlechtscharaktere und die Brüste sollen sich nicht ausbilden. Damit stimmen die Tierversuche von Hegar, Kehrer u. a. und die seltenen, später zu erwähnenden Beobachtungen an weiblichen Eunuchoiden ziemlich überein.

2. Spätkastrate.

Die Kastration nach Eintritt der Pubertät wird beim Manne verhältnismäßig selten ausgeführt. In den meisten Fällen gibt wohl die Tuberkulose der Hoden die Indikation hierfür ab. Wir werden später beim Späteunuchoidismus eine Gruppe von Fällen kennen lernen, die auf traumatischer Grundlage beruhen. Da aber bei diesen Fällen die Keimdrüsen im Körper zurückblieben und nur schrumpften, so zähle ich diese Fälle dem Späteunuchoidismus zu, da es mir ziemlich gleichbedeutend zu sein scheint, ob die Schrumpfung der Testikel Folge einer traumatischen Einwirkung oder eines anderen Krankheitsprozesses ist.

Wenn die Kastration beim Manne in ein verhältnismäßig frühes Lebensalter fällt, so tritt eine ausgesprochene regressive Veränderung des Genitalapparates auf, ferner kommt es zu einer wenigstens teilweisen Rückbildung

gewisser sekundärer Geschlechtscharaktere und endlich zu einer Fettverteilung, die der der Eunuchen ziemlich gleicht. Ich habe merkwürdigerweise in der Literatur keine genaue Beschreibung eines solchen Spätkastraten gefunden. (Von älteren Beobachtungen zitiere ich die von Martin: Einem verheirateten Manne riß im Kriege ein Granatsplitter Penis und Testikel weg. Bald darauf verlor der Mann seinen Bart und die Brüste nahmen an Umfang zu.) Es findet sich vielmehr meist die Angabe, daß bei Kastration des bereits voll entwickelten Mannes eine Rückbildung des bereits entwickelten genitellen Hilfsapparates und der sekundären Geschlechtscharaktere nicht eintritt.

Ich habe vor kurzem einen Fall genauer untersuchen können, den ich hier mitteilen will.

Beobachtung XLVII: J. Kr., 49 Jahre alt. Eintritt in die Klinik Juli 1912. Der Patient hat mit 18 Jahren Gonorrhöe und beiderseitige Hodenentzündung durchgemacht. Im 19. Lebensjahr akquirierte er Lues. Im 21. Lebensjahr trat eine Anschwellung der Lymphdrüsen am Hals und gleichzeitig Karies des Unterkiefers auf, letztere dauerte drei Jahre und verschwand erst nach operativer Behandlung. Im 26. Lebensjahr wurden beide Hoden wegen Tuberkulose extirpiert. Ein Jahr nach der



Abb. 68. Spätkastrat.

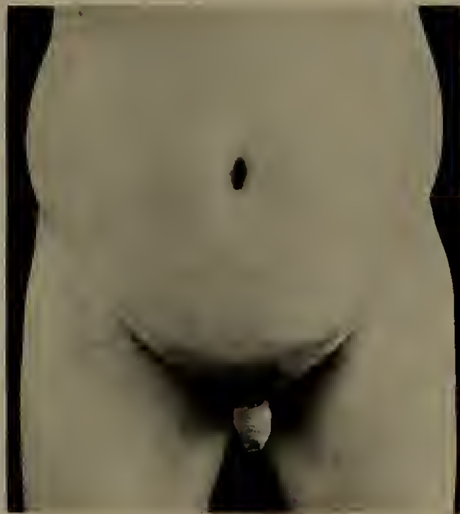


Abb. 69. Genitale eines Spätkastraten.

Operation litt der Patient an Herzklopfen, das sich später wieder verlor. Im 37. Lebensjahr entwickelte sich nach einem Aufenthalt in der Steiermark ein Kropf, der sich später wieder zurückbildete. Seit einigen Jahren bestehen Anfälle von typischem Asthma bronchiale.

Seit der Kastration hat der Patient allmählich um 30 kg zugenommen. Die Potentia coeundi besteht noch, doch wird der Koitus nur sehr selten ausgeführt, es findet dabei keine Ejakulation statt, die Libido ist überhaupt seit der Operation sehr gering.

Der Schnurrbart, der auch früher nicht sehr stark entwickelt gewesen sein soll, ist nach der Operation noch viel spärlicher geworden, es besteht nur noch ein schmaler Streif spärlicher Haare auf der Oberlippe, wie aus der beigegebenen Abbildung ersichtlich ist. Der Backenbart ist so spärlich, daß der Patient sich jetzt viel seltener als früher zu rasieren braucht. Die Behaarung am Mons veneris ist sehr spärlich, etwas dichter an der Peniswurzel. Die Behaarung schließt nach oben in einer horizontalen Linie ab.

Der Penis ist nur 3 cm lang, die Vorhaut ist zu lang geworden und zeigt daher zahlreiche quere Runzelungen. Im erigierten Zustand ist der Penis nur

4½ cm lang. Die Behaarung in den Achselhöhlen, am Stamm und am Perineum und an den Extremitäten fehlt vollständig.

Der Patient ist ziemlich fett, die Brüste sind ausgesprochen fettreich, ferner ist die Unterbauchgegend und der Mons veneris ziemlich fett.

Der mitgeteilte Fall ist insofern nicht ganz rein, als angenommen werden könnte, daß die der Kastration vorausgegangene gonorrhoische und luetische Infektion und die Tuberkulose schon vor der Kastration die Keimdrüsen schwer geschädigt haben. Immerhin ist die Angabe des Patienten, daß die geschilderten Veränderungen sich erst nach der Operation eingestellt haben, sehr präzise.

Beim weiblichen Geschlecht wird die Kastration nach Eintritt der Pubertät von den Gynäkologen bekanntlich häufig ausgeführt. Sie führt regelmäßig zur Atrophie des Uterus und der Vagina. Die Menstruation bleibt aus. Auch das äußere Genitale, besonders die Klitoris schrumpft, die Scheide wird enger. Bei weiblichen Tieren hört der Geschlechtstrieb auf. Bucura experimentierte an Kaninchen. Wenn die Häsin nach der Kastration den Bock nicht mehr annahm, so war dies ein sicheres Zeichen, daß die Operation gelungen war. Auch bei Frauen ist der Geschlechtssinn nach der Kastration meist herabgesetzt. Glaevecke fand dies in 78 %, Pfister in 73 %, Alterthum in 68 %. Bei Frauen, die schon längere Zeit geschlechtlich verkehrt hatten, kann die Libido eine Zeitlang erhalten bleiben. In seltenen Fällen (Mandl und Bürger, Pfister) soll die Libido nach der Kastration eine Zeitlang gesteigert gewesen sein.

Die Haut wird nach der Kastration durch Pigmentverlust heller (Pfister). Das Kopfhaar wird üppiger. Auf die Gestalt der Brüste findet meist ein deutlicher Einfluß nicht statt; doch zeigen die Brustwarzen einen geringen Grad von Atrophie, die Warzenhöfe werden durch teilweisen Verlust des Pigments hellrosa.

Ebenso wie bei Männern findet sich auch bei Frauen nach der Kastration meist eine Neigung zum Fettwerden. Bedeutende Zunahme des Körpergewichtes fand Alterthum in 29,5 %, Glaevecke in 57,5 %.

Das Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels nach der Kastration ist Gegenstand einer lebhaften Diskussion gewesen. Löwy und Richter fanden bei weiblichen kastrierten Tieren den Grundumsatz bis um 20 %, bei männlichen bis um 14 % erniedrigt. Bei Zufuhr von Ovarialsubstanz stieg er wieder zur Norm an. Demgegenüber hat besonders Lüthje hervorgehoben, daß die geringe Verminderung des Grundumsatzes auf das größere Phlegma der Versuchstiere zurückzuführen sei. v. Noorden hat die in der Literatur vorliegenden Versuche einer eingehenden Kritik unterzogen und kommt zu dem Resultat, daß eine Erniedrigung des Grundumsatzes bisher nicht strikte bewiesen sei. Doch ist die klinische Beobachtung eines vermehrten Fettansatzes nach der Kastration „infolge der breiten Basis, auf der sie ruht, unbestreitbar“. In neuester Zeit liegen weitere Untersuchungen von L. Zuntz an drei wegen gynäkologischer Erkrankungen kastrierten Frauen vor. In den ersten Wochen fand L. Zuntz keine deutliche Herabsetzung des Grundumsatzes. Bei allen Fällen fand sich aber nach längerer Zeit ein geringer Abfall des Sauerstoffverbrauchs bis um 20 %. Durch Oophorinzufuhr konnte eine deutliche Zunahme des Sauerstoffverbrauchs nicht erzielt werden. Wir werden später sehen, daß auch beim Eunuchoidismus in den wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen der respiratorische Stoffwechsel ziemlich normal gefunden wurde. Deshalb liegt natürlich kein Grund vor, die nach der Kastration in der großen Mehrzahl der Fälle auftretende Fettsucht nicht direkt auf den Keimdrüsenausfall zu beziehen, da sich sehr geringe, mit unseren

Methoden nicht nachweisbare Ausschläge im Laufe der Jahre summieren können; und da die Störung in der Regulation des Fettstoffwechsels nicht ausschließlich vom Grundumsatz abhängen muß (siehe das XIV. Kapitel).

Von sonstigen Veränderungen des Stoffwechsels nach der Kastration ist bisher sehr wenig bekannt. Auch die Wirkung in den Organismus einverleibter Keimdrüsensubstanzen ist bisher noch nicht genügend studiert. Wie wir vorhin gesehen haben, ist ihr Einfluß auf den respiratorischen Stoffwechsel noch Gegenstand der Kontroverse. Mehrere Autoren (Matthes, Neumann und Vas u. a.) fanden unter dem Einfluß des Oophorins eine geringe Steigerung der Stickstoffausscheidung und eine Steigerung der Salzausfuhr besonders der Phosphorausscheidung durch den Darm.

Cristofoletti sah nach Fütterung von Ovarialsubstanz die glykosurische Wirkung des Adrenalins schwächer werden.

Der akute Ausfall der Keimdrüsen führt bekanntlich beim Weib zu einer Reihe mannigfaltiger Erregungszustände des vegetativen Nervensystems. Ziehende Schmerzen, Wallungen, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Ohnmachten, Hitze und Frostgefühl, Störung des Intestinaltraktes, Gedächtnisschwäche und seelische Depression treten auf. Die Wellenbewegung sistiert. Diese Erscheinungen sind wohl verständlich, wenn man bedenkt, welch bedeutende Umwandlungen sich im weiblichen Organismus nach der Kastration vollziehen.

Cristofoletti sah nach der Kastration (auch im Tierexperiment) Steigerung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins, Adler fand Verzögerung der Gerinnungszeit des Blutes und Herabsetzung des Blutkalkes.

Alle diese Erscheinungen kommen bekanntlich auch im Klimakterium vor. „Die Kastration erzeugt einen künstlichen Klimax, der dem natürlichen gleicht und oft über denselben hinausgehend pathologisch wird" (W. H. Freund).

Über die Therapie des Keimdrüsenausfalles wird später im Zusammenhang gesprochen werden.

3. Der Eunuchoidismus.

Dystrophia adiposo-genitalis, Geroderma genito-distrofico, Obésité d'origine génitale.

Begriffsbestimmung. Als Eunuchoide bezeichnet man nach Tandler und Grosz Individuen, die, ohne kastriert worden zu sein, in ihren klinischen Erscheinungen dem echten Eunuchentypus vollkommen gleichen oder ihm wenigstens außerordentlich ähnlich sind. Sie sind entweder hochwüchsig oder, wenn Komplikationen fehlen, wenigstens im Wachstum nicht zurückgeblieben; sie zeigen die typische Fettverteilung der Eunuchen und eventuell ausgesprochene Fettsucht; die Epiphysenfugen persistieren abnorm lang, die Skelettdimensionen sind durch eine besondere Länge der Extremitäten ausgezeichnet, ferner zeigen sie einen bestimmten psychischen Habitus. Endlich findet sich bei ihnen eine mehr oder weniger ausgesprochene Entwicklungshemmung des Genitales mit mangelhafter Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere. Es ist wahrscheinlich, daß wir es in solchen Fällen mit einer primär in den Keimdrüsen und zwar speziell in der interstitiellen Drüse einsetzenden Entwicklungsstörung zu tun haben, da Funktionsstörung der Generationsdrüse allein nicht zum Eunuchoidismus führt.

Historisches und Kasuistik. Griffith hat zuerst einen solchen Fall als Eunuchoid bezeichnet. Eine scharfe Abgrenzung des Krankheitsbildes erfolgte erst vor kurzem durch die Mitteilung mehrerer Fälle durch Tandler und Grosz und durch die eingehende Schilderung des Krankheitsbildes durch diese beiden Autoren. Es finden sich aber schon vor Tandler und Grosz eine größere Anzahl solcher Fälle unter sehr verschiedenem Namen in der Literatur mitgeteilt.

Meige erwähnt einen Fall von Reichlin, der ein ausgesprochener Eunuchoid war. Auch der Fall von Redlich soll nach Tandler und Grosz ein Eunuchoid gewesen sein. Ähnliche Fälle wurden von Kisch beschrieben. Kisch unterscheidet zwischen hereditärer und akquirierter Fettsucht und bei der hereditären wieder zwischen einer Form, die sich von frühester Jugend auf entwickelt und einer solchen, bei welcher sich nur die Anlage zur Fettsucht vererbt und erst später hervortritt. Kisch betont nun, daß der hereditären Fettsucht nicht selten ein „ganz eigentümlicher nutritiver Ausdruck von Degeneration zukommt". Die Schilderung, welche Kisch von diesen Fällen gibt, paßt, wie Tandler und Grosz hervorheben, völlig auf den eunuchoiden Typus. Unter 238 Fällen von Fettsucht sah ihn Kisch 24mal und zwar im jugendlichen Alter sich entwickelnd 17 mal.

Pirsche zitiert einen Fall von Papillaunet und bringt drei eigene Beobachtungen. Weitere Fälle wurden von Etienne, Jeandelize et Richon (59jähriger Mann, 174 cm lang, Überwiegen der Unterlänge, Epiphysenfugen unvollkommen geschlossen, die Testes [einer kryptorch] sehr klein und fibrös, ebenso Glandula seminalis und Prostata, der Penis 4 cm lang) und von Duckworth [37jähriger Mann, 171,7 cm lang, 179 cm Spannweite, bedeutendes Überwiegen der Unterlänge, hochgradige Fibrosis der Hoden, der Prostata und der Epididymus (schon von Griffith beschrieben); schon Duckworth betont die Ähnlichkeit mit der „Kryptorchid conformation"] mitgeteilt. Sehr bemerkenswert sind die Fälle von Sainton: von fünf Geschwistern waren drei Eunuchoide, außerdem ein Onkel und ein Großonkel. Der beschriebene Fall war 172 cm lang. Die Unterlänge überwog bedeutend. Die Thymusdrüse war nicht persistent. Ich glaube, daß auch ein Fall von Babonneix et Paisseau (Fall I) und der von Lemos Magalhaes hierher gehören; ebenso der Fall von Thibierge et Gastinel (bezeichnet als Gigantisme avec infantilisme).

Neurath gibt die Beschreibung eines 11jährigen großwüchsigen Mädchens mit typischer „Eunuchoider"-Fettsucht, für das die Annahme eines Eunuchoidismus sehr wahrscheinlich ist.

Auch der Fall von Parhon und Mihailesco, den diese Autoren als „cas d'infantilisme dysthyreoidique et dysorchitique" beschreiben, scheint mir ebenso wie der Fall von Anorchidie von Launois et Roy hierher zu gehören.

Ferner sind die Fälle von „kryptorchides abdominaux" Variots, ferner ein Fall von Apert, ferner Fall I von Babonneix und Paisseau wohl hierher zu rechnen.

Von besonderem Interesse ist der Fall von Josefson und Lundquist, der einen weiblichen Eunuchoiden betrifft; auf diesen komme ich später ausführlich zurück. Auch die Fälle von Peritz erwähne ich hier nur kurz.

Ich habe im Laufe der letzten Jahre vier Fälle gesehen, die ich zuerst mitteilen will, bevor ich auf die Schilderung der Symptomatologie eingehe.

Beobachtung XLVIII: Sch. B., 13½ Jahre, erste Beobachtung Nov. 1910. Vater mit 20 Jahren Lues durchgemacht. Wassermann bei ihm heute noch positiv. Der Patient hatte als kleines Kind Nabelbruch und linksseitige Leistenhernie, auch

leichte Obstipation. Der Nabelbruch heilte drei Monate nach der Geburt, der Leistenbruch erst nach einigen Jahren. Vor drei Jahren Operation wegen Rachenmandeln. Früher immer Anginen und Schnarchen. Seit ca. drei Jahren allmählich Auftreten der Fettsucht. Außerdem bisweilen Erbrechen, hauptsächlich nach dem Frühstück. Wenn das Erbrechen vorüber ist, sofort wieder Appetit. Der Knabe wiegt jetzt 55½ kg. Der Knochenbau ist grazil. Die Haut blaß, weich, samtartig. Gesichtsfarbe blaß, starke Fettansammlung an den Brüsten, in der Lendengegend und am Mons veneris. Der Penis ist ganz klein, ebenso der Hodensack, der rechte Hoden hat ca. die Größe eines Pflaumenkerns, der linke ist um die Hälfte kleiner und nicht ganz deszendiert. Augenuntersuchung gibt völlig normale Verhältnisse. Ebenso die Röntgenuntersuchung des Schädels. Sella turcica eher klein. Temperatur 36,2, Kopfumfang 54 cm.

Erythrocyten 5,29 Millionen,
Hämoglobin 95 %,
Leukocyten 10 700, davon
Neutroph. P. 49,6 %,
Gr. Mono. 3 %,
Lymphoc. 42,4 %,
Eos. 5 %.

Beiderseits Genua valga.

Der Knabe ist geistig gut entwickelt, nur faul. Er ist still, besonders im Verkehr mit gleichalterigen Kameraden.

Schilddrüse klein, kaum palpabel. Leber, Milz nicht vergrößert.

Schilddrüsenkur: Abnahme um ca. 3 kg.

Juni 1911. Der Knabe ist gewachsen, immer noch sehr fett, typische Fettverteilung. Die Hoden sind jetzt besser entwickelt. Der rechte Hoden hat jetzt einen Längsdurchmesser von ca. 25 mm, der linke von ca. 18 mm; letzterer ist jetzt völlig deszendiert.

Lymphocyten 10 800, davon
Neutroph. P. 50,94 %,
Lymphocyten 31,26 %,
Gr. Mono. 12,8 %,
Eos. 5 %.
Augenuntersuchung normal.



Abb. 70. Fall von Eunuchoidismus (Beob. XLVIII).

Januar 1912 ergab eine neuerliche Röntgenuntersuchung des Schädels, daß die Größe der Sella turcica sich nicht wesentlich geändert hatte. Die Perimeteruntersuchung ergab ein vollkommen normales Gesichtsfeld. Es wurde damals neuerlich eine Schilddrüsenkur versucht, die aber bald zu leichten Zeichen des Hyperthyreoidismus führte und deshalb aufgegeben wurde. Dem Patienten wurden dann Radiumbäder dreimal wöchentlich mit 100 000 Macheeinheiten pro Bad verordnet, die vielleicht einen günstigen Einfluß ausgeübt haben. Wenigstens zeigte sich ein deutlicher Fortschritt in der Entwicklung, als der Patient sich im Juni 1912 vorstellte. Der Patient war jetzt 174 cm hoch und immer noch ziemlich fett. Besonders in die Unterbauchgegend war reichlich Fett eingelagert. Die Schamhaare waren jetzt sehr stark gewachsen, zeigten aber noch horizontale Begrenzung nach oben. Der Stamm war noch völlig kahl, nur in den Achselhöhlen beiderseits waren spärliche Haare vorhanden. Die Größe des Penis und der Hoden war dem Alter entsprechend. Pollutionen waren angeblich noch nicht aufgetreten. Die Stimme war mutiert, über Kopfschmerzen wurde nur noch selten geklagt. Es bestanden adenoide Vegetationen in der Nase, die entfernt wurden.



Abb. 71. Sella turcica bei Eunuchoidismus (Beob. XLVIII).

Zusammenfassung: Es handelt sich um einen typischen Fall von Eunuchoidismus. Die Kopfschmerzen und das zeitweise auftretende Erbrechen hatten anfangs den Verdacht an einen Hypophysentumor erweckt, doch ließ die Röntgenuntersuchung des Schädels und die durch drei Jahre fortgesetzte Beobachtung, besonders aber das Fehlen einer Wachstumshemmung diese Möglichkeit ausschließen. Die Entwicklungshemmung scheint eine passagere zu sein, da in der letzten Zeit sehr viel nachgeholt wurde.

Beobachtung XLIX: Dat., aus Jerusalem, 20 Jahre. Eintritt in die Klinik Dezember 1905. Mit 16 Jahren Typhus, seither chronische Enteritis. Gesamtlänge 159, Kopfumfang 57, Brustumfang 74, Bauchumfang 87, Spina ant. sup. bis Mall. intern. 88, Akromion bis Proc. styl. Rad. 57, Akromion bis Olecran. 35 cm.

Distantia spin. 26,
,, crist. 27½,
,, trochant. 29.

Graziler Knochenbau, hochgradige Abmagerung, nur Fettansammlung an den Hüften und am Mons veneris. Milchzähne noch teilweise erhalten. Der Penis ganz klein, Hodensack ganz klein. Hoden beiderseits im Leistenkanal, ganz wenige Haare an der Peniswurzel. Axillen ohne Behaarung, kein Bart. Nie Erektionen, keine Libido.

Starke Überstreckbarkeit der Gelenke, besonders der Phalangealgelenke der Finger. Die Finger lassen sich nach rückwärts bis zum rechten Winkel strecken, die Knie lassen sich bequem in die Achselhöhlen legen. Finger sind sehr lang und schmal.

Vita sexualis fehlt völlig.

Die Röntgenuntersuchung ergibt, daß die distale Epiphysenfuge von Ulna und Radius, die proximale des ersten Metakarpus und die proximale der Phalangen noch offen ist; die Knochen erscheinen rarefiziert.

Die Sella turcica ist eher klein.

Auffallend ist eine ca. schrotkorngroße rundliche und scharf begrenzte Verkalkung im vorderen Teil der Sella, unmittelbar unter den Processus clinoidei.

Leichte Genua valga.

Stimme hoch.

Prominentia laryngea undeutlich.

Schilddrüse nicht palpabel.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 resp. 150 g D) negativ.



Abb. 72. Eunuchoidismus (Beob. XLIX).

Beobachtung L: W. M., 23 Jahre, März 1903. Genitale hypoplastisch, so lange sich Patient zurückerinnern kann. Fettansammlung am Mons veneris und den Hüften hat sich in den letzten 5—6 Jahren stärker entwickelt. Nie Libido, seit dem 18. Lebensjahr öfter Erektionen, wobei der Penis circa 3 cm

lang wird. Hat nie sexuell verkehrt. In letzter Zeit einige Male Pollutionen. Patient ist 169 cm lang.

Länge der unteren Extremitäten (von der Spina ant. sup. bis Mall. int.) 87 cm, Länge der oberen Extremitäten vom Humeruskopf bis zur Spitze des dritten Fingers 76 cm. Spannweite 184 cm. Genua valga. Reichliche Fettansammlung an den Hüften, an der Außenseite der Oberschenkel und am Mons veneris. Mammae nicht sehr fettreich. Barthaare fehlen vollkommen. Kopfhaar reichlich. Haare in den Achselhöhlen spärlich, Crines pubis vorhanden, nicht sehr reichlich, in horizontaler Linie nach oben abschließend. Linea alba nicht behaart. Unterschenkel nicht behaart. Genitale hypoplastisch, Penis klein, kaum 1½ cm lang, Hoden beiderseits ca. bohnengroß, weich.

Röntgenologisch: Sella turcica normal, distale Epyphysenfugen von Radius und Ulna, proximale Epiphysenfugen des Metakarpus I und der Phalangen noch offen.

Leukocyten 7600, davon 46 % neutrophile polynukleäre Zellen. Stimme hoch. Prominentia laryngea undeutlich. Schilddrüse nicht deutlich

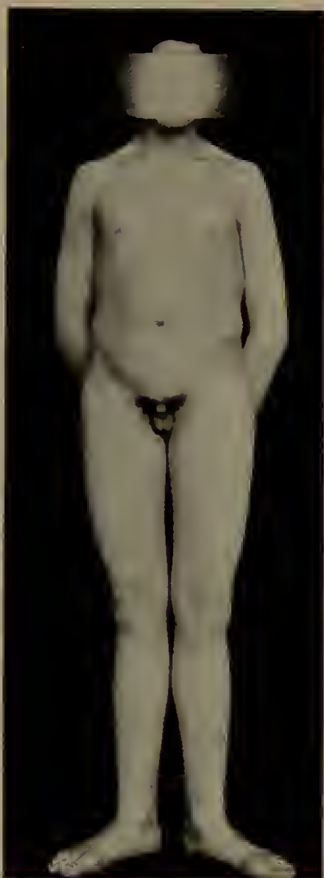


Abb. 73. Eunuchoidismus (Beob. L).



Abb. 74. Genitale bei Fall W. M. (Beob. L.)

palpabel. Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 resp. 150 g D) negativ. Charakter: still, nicht mitteilsam, etwas scheues Wesen. Intelligenz normal.

Beobachtung LI: Ad. H., 28 Jahre alt. Eintritt in die Klinik April 1912. Der Patient hatte neun Geschwister, davon sind fünf kurz nach der Geburt gestorben. Eine Schwester hatte Chlorose. Ein Bruder anscheinend als Kind Laryngospasmus. Der Patient leidet seit dem 16. Jahr an einem sich allmählich verschlimmernden chronischen exsudativen Gelenkrheumatismus. Er gibt an, einmal während einer Exazerbation des Gelenkleidens stark abgenommen zu haben. Dann, im 21. Lebensjahr war er in einem Badeort und nahm dort in kurzer Zeit von 42 auf 48 kg zu. Im weiteren Verlauf kam es zur Fettsucht. Später bei einer weiteren Attacke des Gelenkrheumatismus nahm er wieder ab. Jetzt beträgt das Körpergewicht 66½ kg.

Der Patient gibt an, daß er schon mit dem 12. Lebensjahr sexuelle Regungen verspürte. Später kam es öfter zu Erektionen, wobei das Glied ganz steif wurde. Er hat damals aber nur Neigung zu Jungen verspürt und manchmal aktive Päderastie



Abb. 75. Sella bei einem Falle von Eunuchoidismus (Beob. L).

getrieben. Vom 16. Jahr an hat sich seine Neigung allmählich den Frauen zugewandt, doch war die Libido nie stark. Er hatte Liebesgeschichten, doch kam es nie zum Koitus, da er weiß, daß er impotent ist. Späterhin nie Pollutionen, der Penis sei immer sehr klein gewesen.

Der Patient ist 176 cm lang, von typischer eunuchoider Gestalt und Dimensionierung. Die Spannweite ist 185½ cm, die Unterlänge nahezu 100 cm. Der Brustkorb ist im Verhältnis zum Becken sehr schmal, der Kopf ist klein, die Prominentia laryngea ist nur angedeutet. Es finden sich beiderseits Genua valga.



Abb. 76. Eunuchoidismus (Beob. Ll).

Der Patient ist sehr intelligent, aber sehr still, spricht nur, wenn er aufgefordert wird, die Stimmung ist oft gedrückt.

Die Stimme ist hoch, die Schilddrüse nicht deutlich palpabel. Es findet sich die typische Fettverteilung, ein dicker Fettwulst am Mons veneris und über demselben. Starker Fettansatz in der Unterbauchgegend, die durch eine tiefe Furche vom Mons veneris getrennt ist, ferner an der Außenseite der Oberschenkel und an den Nates. Die Brüste sind sehr fettreich. An den Hüften finden sich Striae (von der früheren Fettsucht herrührend).

Behaarung: Der Bartwuchs fehlt, Achselhaare fehlen. Behaarung am Mons veneris nur spärlich, horizontal nach oben abschneidend. Das Perineum ist haarlos. Auch sonst Behaarung am Stamm vollkommen fehlend.

Der Penis ist 3 cm lang, wie bei einem 5jährigen Knaben. Die Hoden sind im Hodensack tastbar, ca. bohnengroß, sehr weich. Die Prostata ist sehr klein.

Die Herzbreite beträgt bei der Untersuchung vor dem Röntgenschirm nur 10½ cm.

Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt eine kleine, sonst normal konfigurierte Sella. Bei der Röntgenuntersuchung des Handskelettes finden sich die proximalen Epiphysenfugen der Phalangen offen, die distalen geschlossen. Ferner sind die proximalen des Metakarpus I und die distalen von Radius und Ulna offen.

Blutuntersuchung: Erythrocyten 5,8 Millionen.

Hämoglobin	75 %,
Leukocyten	5500, davon
Neutroph.	59 %,
Lymphocyten	16½ %,
Gr. Mono.	21½ %,
Eos.	3 %.

Die Untersuchung des resp. Stoffwechsels (Dr. Bernstein) ergibt:

CO_2 in ccm	O_2 in ccm
176,5	221,0

CO_2	O_2	RQ
2,67	3,31	0,8088

Der Sauerstoffverbrauch ist demnach vollkommen normal.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 und später 200 g D) negativ.

Zusammenfassung: Typischer Fall von Eunuchoidismus, bei dem in der Pubertätszeit eine geringe Funktion der Generationsdrüse dagewesen ist, die aber bald völlig erlosch.

Symptomatologie. Die Gestalt der Eunuchoiden ist durch ihre Schlankheit ausgezeichnet. Auch bei den fetten Individuen ist der Knochenbau grazil und besonders die langen Röhrenknochen fallen durch ihre Länge auf. Der Kopf ist klein, die Hände sind schmal und lang. Man vergleiche die beigegebenen Photographien und Röntgenogramme. In den meisten Fällen besteht Hochwuchs. Es sind Fälle bekannt, die nahezu 200 cm lang waren. Soweit ich die Literatur übersehen kann, sind die Individuen, wofern nicht ausgesprochener Hochwuchs besteht, niemals klein. Auch bei den von mir mitgeteilten Fällen liegt die Körpergröße niemals unter der dem Alter entsprechenden. Nur der Fall Da. ist klein, hier sind aber auch die Eltern sehr klein. Es besteht also meist abnormes Längenwachstum und jedenfalls nie, wofern nicht besondere Komplikationen vorliegen, Wachstumshemmung. Wir werden später



Abb. 77. Genitale bei Fall H. (Beob. LI).

sehen, daß dies für die Differentialdiagnose gegenüber der hypophysären Dystrophie wichtig ist.

Die Dimensionen des Skelettes sind beim Eunuchoidismus durch die besondere Länge der Extremitäten charakterisiert. Es findet sich daher immer Überragen der Unterlänge über die Oberlänge und Überragen der Spannweite über die Körperlänge. Ich führe einige Beispiele an. In dem Falle von Duckworth beträgt die Körperlänge 171,7, die Spannweite 179, bei der Beobachtung H. LI beträgt die Körperlänge 176, die Spannweite 185½, die Unterlänge 100. Bei der Beobachtung L beträgt die Körperlänge 169, die Spannweite 184. Der Hochwuchs und das Überragen der Extremitätenlänge kommt durch ein abnorm langes Offenbleiben gewisser Epiphysenfugen nämlich jener, die gewöhnlich am spätesten verknöchern, zustande. Nach Tandler und Grosz sind es hauptsächlich folgende Epiphysenfugen: am sternalen Klavikularende, am proximalen Humerusende, am distalen Ende von Radius und Ulna, am proximalen der Tibia und Fibula, an der Crista ilei, am Tuber ossis ischei. Oft findet sich eine tertiäre Nahtzackung an den Koronar- und Parietookzipitalnähten. Die Nasenwurzel ist oft etwas tiefer gesattelt. Anscheinend sind die Knochenkerne hingegen immer entsprechend entwickelt. Wenigstens konnte ich in der Beobachtung Sch. bei einer Aufnahme, die im



Abb. 78. Röntgenogramm der Hand bei Eunuchoidismus (Beob. LI.)

14. Lebensjahr und einer, die im 16. Lebensjahr gemacht wurde, eine dem Lebensalter vollkommen entsprechende Entwicklung der Knochenkerne finden. Auch bei der Beobachtung W. M. (23jährig) und bei der Beobachtung Da. (20jährig) sind die Knochenkerne bereits vollkommen ausgebildet.

Im späteren Alter können die Epiphysenfugen vollkommen geschlossen sein (Fall Thibierge und Gastinel).

Die Sella turcica ist, soweit bisher Untersuchungen vorliegen, normal groß oder eher klein (Tandler und Grosz, eigene Beobachtungen). Dies stimmt mit der Beobachtung Eppingers überein, daß bei Frauen mit infantilem Genitale die Sella turcica auffallend klein ist. In einem meiner Fälle fand sich röntgenologisch ein kleiner Verkalkungsherd (Beobachtung Da.).

Fast immer finden sich Genua valga. In den von mir mitgeteilten Fällen war dies immer der Fall. Ferner konnte ich mehrfach eine Überstreckbarkeit der Gelenke, besonders an den Phalangen der Finger beobachten (vgl. Fall Da.). An den Diaphysen erscheinen die Knochen häufig rarefiziert.

Die Dentition ist bisweilen verlangsamt. Bei der Beobachtung Da. fanden sich im 20. Lebensjahr noch einige Milchzähne.

Der Kehlkopf bleibt knorpelig und behält die kindlichen Dimensionen bei. Der Winkel der Laminae thyreoideae bleibt groß. Die Prominentia laryngea ist nur gering. Die Stimme bleibt bei den ausgesprochenen Fällen hoch und ist meist schrill.

Alle Fälle zeigen die typische Fettverteilung d. h. Fettwülste am Mons veneris und in der Unterbauchgegend, welche durch eine tiefe Furche sich vom Mons veneris abhebt. Ferner findet sich reichliche Fettanlagerung an den Nates und an der Außenseite der Oberschenkel, ferner Fetteinlagerung in die Brüste; Tandler und Grosz unterschieden wie bei den echten Eunuchen auch bei den Eunuchoiden hochwüchsige und fette Typen. Es findet sich aber auch bei den hochwüchsigen Typen immer die eunuchoide Fettverteilung. Auch bei jenen Individuen, die aus irgend einem Grund stark abmagern, ist die Fettverteilung immer wenigstens angedeutet. Eine Neigung zum Fettwerden zeigen alle Fälle. Wenn die Verhältnisse günstig sind, entwickelt sich die Fettsucht oft überraschend schnell (vgl. die Beobachtung H.). Die Fettsucht kann exzessive Grade erreichen. Tandler und Grosz berichten über einen Fall, bei dem ein 6 kg schwerer Fettwulst der Unterbauchgegend operativ entfernt wurde, um dem Patienten Erleichterung zu verschaffen.

Das Kopfhaar ist reichlich entwickelt. Oft finden sich feine Lanugohärchen im Gesicht, besonders vor den Ohren und an Kinn und Oberlippe. Schnurr- und Backenbart fehlt. Im späteren Alter treten spärliche borstige Härchen am Unterkiefer auf, wie man sie bei alten Frauen sieht. Die Behaarung in den Achselhöhlen fehlt oder ist nur spärlich, die am Mons veneris ist oft nur auf einzelne kurze Haare an der Peniswurzel beschränkt. Da, wo sie reichlicher ist, ist sie nach oben in einer horizontalen Linie begrenzt. Das Perineum bleibt haarlos. Die Behaarung am Stamm und an den Extremitäten fehlt vollständig.

Die Haut ist auffallend zart, blaß, samtartig, bisweilen hat sie ein fahlgelbes Kolorit. Bei älteren Individuen zeigt das Gesicht oft viele Falten und Runzeln.

Die Muskulatur ist meist wenig entwickelt. Der Tonus der Muskeln ist gering.

Die Schilddrüse scheint in den meisten Fällen nur ein geringes Volumen zu haben, wenigstens wiederholt sich immer die Angabe, daß die Schilddrüse nicht palpabel war.

Das Genitale ist ausgesprochen hypoplastisch. Der Penis ist immer sehr

klein, bisweilen in dem Fettwulst des Mons veneris ganz verschwindend. Das Skrotum ist klein und flach, haarlos. Die Prostata ist klein. Die Hoden sind klein, weich, manchmal nicht größer als eine Erbse. Bisweilen sind sie ein- oder beiderseitig nicht oder nur unvollständig deszendiert. Die Leistenkanäle sind dann offen. Autopsien liegen in dem Falle von Etienne, Jeandelize und Richon, in dem Falle von Duckworth und bei Tandler und Grosz vor. In dem ersterwähnten Fall waren die Hoden sehr klein, fibrös (3 g), die interstitielle Drüse war degeneriert. Auch die Prostata war sehr fibrös. Tandler und Grosz fanden bei der mikroskopischen Untersuchung spärliche Samenkanälchen und spärlich entwickelte Zwischensubstanz. Auch die Samenbläschen waren klein, die Epididymis hingegen gut entwickelt.

Fälle von weiblichem Eunuchoidismus scheinen selten zu sein. Josefson und Lundquist haben einen solchen Fall mitgeteilt, über den ich hier etwas ausführlicher berichten will.

Es handelte sich um eine 34 jährige Frau, welche vom 15. Jahr an (besonders stark bis zum 24. Jahr) wuchs; sie war 183,6 cm lang (Unterlänge 118 cm); sie hatte nie menstruiert und nur schwache Neigung für Männer gespürt; die Mammae waren klein, flach, ohne palpable Drüsensubstanz, die Warzen sehr klein; sie hatte eher ein männliches Aussehen, doch weibliche Stimme. Die Beckenform war eher weiblich. Die Epiphysenfugen waren geschlossen, die Sella turcica nicht vergrößert. Die Genitaluntersuchung zeigte sehr kleine Labia minora, aber hypertrophische Klitoris, das Vestibulum vaginae war sehr eng, die inneren Geschlechtsorgane waren nicht palpabel. Introitus vaginae und Hymen fehlten.

Die Genitalfunktion ist beim Eunuchoidismus immer hochgradig herabgesetzt oder fehlt ganz. In manchen Fällen sind beim Mann doch Erektionen trotz der Kleinheit des Penis möglich. Ich verweise auf die Beobachtungen Da. und H. Die Libido fehlt in vielen Fällen ganz, doch kann sie in geringem Grade vorhanden sein. Bei einem meiner Fälle war die Neigung zuerst kontrasexuell, in einigen Fällen kann doch für einige Zeit Potenz bestehen, die aber meist nach einigen Jahren abnimmt und verschwindet. In anderen Fällen tritt die Entwicklungshemmung und die Funktionsstörung hauptsächlich in der Pubertätszeit hervor und gleicht sich dann später wieder aus (passagerer Eunuchoidismus). Beide Arten können wir als Formes frustes auffassen. Als einen Fall der ersten Form möchte ich den Fall II von Josefson und Lundquist betrachten. Es handelte sich um einen 45jährigen Mann, der seit dem 36. Jahr verheiratet und seit drei Jahren völlig impotent war. Schon von Jugend auf waren die Brüste sehr fettreich, die Schamhaare waren horizontal nach oben begrenzt, die Stimme war nicht mutiert, die Barthaare und Achselhaare waren sehr spärlich, der Stamm haarlos.

Eunuchoide männlichen und weiblichen Geschlechts dürften wohl immer steril sein. Wenigstens ist mir kein Fall von Zeugungs- resp. Konzeptionsfähigkeit bekannt.

Die Brüste sind bei der Frau wenig entwickelt oder nur fettreich, aber arm an Drüsensubstanz. Beim Manne sind sie oft sehr fettreich.

Von Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel liegt bisher nur die bei der Beobachtung H. und eine Untersuchung von L. Zuntz bei einer weiblichen Eunuchoiden vor. Die Werte für den O_2-Bedarf waren vollständig normal. Daraus läßt sich natürlich nicht der Schluß ziehen, daß in solchen Fällen nicht doch ein leichter Grad von endogener Fettsucht vorliegen kann, da kleine Ausschläge bei der Untersuchung nicht merkbar sein, aber durch Summation den Fettansatz sehr befördern können. Sicher ist, daß bei allen diesen Fällen eine abnorme Disposition zum Fettansatz vorliegt, wie dies z. B. im Falle H. beobachtet werden konnte. Allerdings dürfte die Ursache

dieser Disposition hauptsächlich in dem geringen Bewegungsdrang und in dem Phlegma dieser Individuen gelegen sein.

Die Prüfung auf alimentäre Glykosurie wurde bei dreien meiner Fälle mit 100 resp. 150—200 g D vorgenommen und fiel immer negativ aus. Es scheint also die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate hoch zu liegen.

Guggenheimer teilt einen Fall mit, bei dem sich im späteren Alter Diabetes entwickelte. Einen besonderen Zusammenhang mit dem Eunuchoidismus kann ich darin nicht erblicken. Es kann auch einmal bei einem Eunuchoiden später der Inselapparat des Pankreas degenerieren. Ein Fall von Eunuchoidismus mit Diabetes scheint überdies der von Uhthoff beschriebene „Riese" zu sein. Dieser Patient machte mit 16 Jahren eine Lungenentzündung durch. Von da an abnormes Wachstum. Er war 194 cm lang, Hände und Füße waren nicht besonders groß. Es bestand beiderseitiger Kryptorchismus, die Schamhaare waren spärlich, er war nie potent gewesen.

Der Purinstoffwechsel wurde von Nowaczinski und mir bisher nur in einem Fall (Beobachtung H.) untersucht (nicht publiziert). Die endogene Harnsäureausscheidung war normal. Exogen zugeführtes Purin wurde gut ausgeschieden. Vielleicht ist dieses Verhalten gegenüber der hypophysären Dystrophie differentialdiagnostisch zu verwerten.

Die Blutuntersuchung ergab in meinen Fällen normale Werte für Erythrocyten und Hämoglobin. Die Leukocytenzahl war annähernd normal, in allen Fällen bestand aber ausgesprochene Mononukleose. In neuester Zeit hat auch Guggenheimer in mehreren Fällen von Eunuchoidismus starkes Hervortreten der Lymphocyten gefunden, in einem Fall sah er Hyperleukocytose mit Vorwiegen der mononukleären Zellen [1]).

Die Thymusdrüse zeigt abnorm geringe Involution (Kolisko bei Tandler und Grosz).

Der Befund an den inneren Organen zeigt keine wesentlichen Veränderungen, die nicht als zufällig angesehen werden müßten. In einem Fall sah ich den Herzschatten im Röntgenbild auffallend schmal.

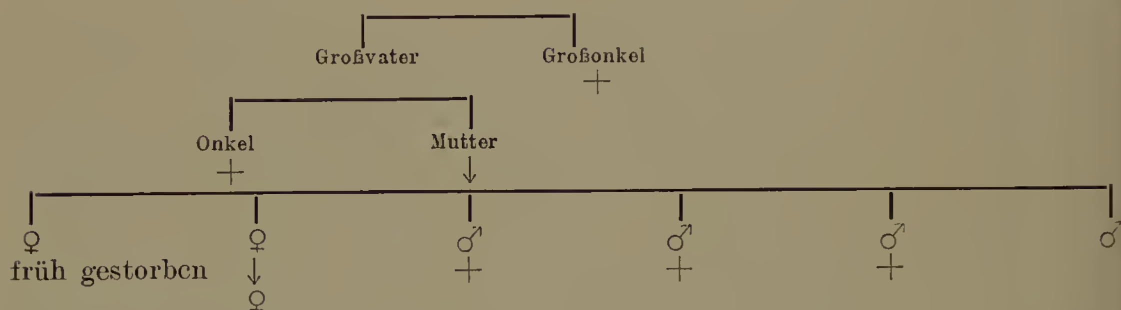
Vielleicht ist in Fällen von Eunuchoidismus die Erregbarkeit der vegetativen Nerven etwas herabgesetzt. In einigen Fällen wurde mit Pilocarpin und Adrenalin geprüft und geringe, aber doch deutliche Reaktion gefunden.

Die Entwicklung der Intelligenz ist bei solchen Individuen meist eine völlig normale. Geistige Minderwertigkeit, die in manchen Fällen beobachtet wurde, dürfte wohl auf gleichzeitige andersartige Entwicklungsstörungen zurückzuführen sein. Hingegen zeigen sich in der Psyche der Eunuchoiden doch gewisse gemeinsame Merkmale. Solche Individuen sind, wie Tandler und Grosz bemerken, auffallend ruhig, wenig mitteilsam und oft auch wenig selbständig. Der geistige Zustand der Eunuchoide ist jedenfalls nicht als infantil zu bezeichnen. Es fehlt ihnen nur die Männlichkeit.

---

[1]) Guggenheimer gibt an, bei zwei Fällen von Eunuchoidismus Hyperglobulie gefunden zu haben. Ferner erwähnt er, daß nach Injektion von Adrenalin in diesen Fällen keine Vermehrung der Erythrocyten, sondern sogar eine Verminderung derselben auftrat. Guggenheimer sagt, daß er die von Bertelli, Schweeger und mir beobachtete Hyperglobulie nach Adrenalininjektion nicht „bestätigen" könne. Dieser Ausdruck scheint mir hier doch nicht am Platz zu sein. Wir haben nie behauptet, nach Injektion der beim Menschen üblichen Adrenalindosen Hyperglobulie gesehen zu haben. Die beim Hund nach großen Dosen von uns beobachtete Hyperglobulie ist aber oft schon nach 24 Stunden abgeklungen. Guggenheimer hat aber nur 24 Stunden nach der Injektion ganz kleiner Adrenalindosen untersucht. Die einzelnen Erythrocytenwerte schwanken bei Guggenheimers Fällen auch in den vom Adrenalin unbeeinflußten Tagen in bedenklicher Weise.

Vorkommen und Pathogenese. Der Eunuchoidismus findet sich, wenigstens was die ausgesprochenen Formen anbelangt, wesentlich häufiger beim männlichen Geschlecht. Ein typischer, einwandsfreier Fall bei einer Frau ist bisher eigentlich nur von Josefson und Lundquist mitgeteilt worden. Vielleicht gehören die früher angeführten Fälle von Swinarski-Pfannenstiel und von Howitz hierher. Hier fehlen Angaben über die Dimensionierung des Körpers, die für die Diagnose außerordentlich wichtig wären. Das Tierexperiment lehrt uns, daß Kastration in jugendlichem Alter auch bei Weibchen langbeinige Individuen erzeugt. Über die Ursache der Entwicklungsstörung der Keimdrüsen wissen wir noch sehr wenig. Wie früher erwähnt wurde, findet sich beim männlichen Eunuchoidismus sehr häufig auch Kryptorchismus. Dieser kann sowohl abdominell als auch inguinal sein. Er ist wohl als Teilerscheinung der Entwicklungshemmung, nicht als Ursache derselben aufzufassen. Ferner ist die Entwicklungshemmung wohl meistens kongenital, wenn sie auch erst in der Pubertätszeit bemerkt wird. Es ist natürlieh wohl denkbar, daß auch traumatische oder infektiöse Insulte in früher Jugend die Keimdrüsen schädigen und dadurch zum Eunuchoidismus führen. Besonders wäre da an Mumps, vielleicht aber auch an Scharlach, Masern etc. zu denken. Wir werden beim Späteunuchoidismus diesen ätiologischen Momenten wieder begegnen. Der Eunuchoidismus ist nicht selten hereditär. Hier kann es sich aber wohl bei direkter Fortpflanzung nur um die allerleichtesten, hauptsächlich mit Fettsucht im Kindesalter einhergehenden Fälle handeln. Hingegen ist denkbar, daß in einer Familie immer wieder Fälle von Eunuchoidismus auftauchen, die sich dann nicht fortpflanzen. Über ein solches familiäres Auftreten hat Sainton berichtet. Von fünf lebenden Geschwistern waren drei, außerdem ein Onkel und ein Großonkel, Eunuchoide.



Sehr bemerkenswert ist die Beobachtung, daß in derselben Familie Eunuchoidismus und Chlorose vorkommen kann (Tandler, v. Noorden) (siehe auch Beobachtung H.).

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostisch kommen hauptsächlich der Infantilismus und die hypophysäre Dystrophie in Betracht. Ersterer zeigt wenigstens bei den reinen Formen Erhaltensein der kindlichen Dimensionen. Auch die Psyche bleibt infantil, während die Psyche der männlichen Eunuchoiden zwar nicht männlich ist, aber durchaus nicht als kindlich bezeichnet werden kann. Peretz und Wolf haben nicht recht, wenn sie sich gegen die Abgrenzung des eunuchoiden Typus wenden. Es ist eine vollkommene Begriffsverwirrung, wenn Peretz den Eunuchoidismus als reinste Form des Infantilismus bezeichnet. Die beiden weiblichen Individuen, die Peretz beschreibt, sind meines Erachtens nach keine Eunuchoide, sondern Infantile. Sie zeigen Wachstumshemmung und sind psychisch infantil (vgl. das Kapitel XII: Infantilismus). Natürlich gibt es auch Mischformen von Infantilismus und Eunuchoidismus, also Fälle von Infantilismus, bei denen die Keimdrüsenentwicklung nicht nur

auf kindlicher Stufe stehen bleibt, sondern deren Funktion noch viel stärker gestört wird. Es darf nicht vergessen werden, daß die interstitielle Drüse normalerweise auch im Kindesalter, wenn auch nur in untergeordnetem Maße, funktioniert. Solche Fälle zeigen dann neben den infantilen Zügen auch mehr oder weniger deutliche eunuchoide Dimensionen und die typische Fettverteilung, die dem echten Infantilismus nicht zukommt. Auch die vier weiblichen Fälle von Wolf sind keine echten Eunuchoide. Einer von ihnen ist anscheinend ein echter Zwergwuchs, die anderen sind Infantilismen oder wenigstens Übergangsfälle, die aber mehr auf der Seite des Infantilismus liegen.

Die Abgrenzung des Eunuchoidismus gegenüber der hypophysären Dystrophie ist meist nicht schwer. Gemeinsam ist beiden die Genitalstörung und die damit in Zusammenhang stehende Fettverteilung resp. Fettsucht. Es gibt daher eine eunuchoide und eine hypophysäre Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Die beiden Formen unterscheiden sich aber

1. Durch das Längenwachstum. Bei der hypophysären Form findet sich, wofern sie im Kindesalter einsetzt, ausgesprochene Wachstumshemmung. Bei der eunuchoiden Form findet sich Hochwuchs oder wenigstens keine Wachstumsstörung.

2. Eventuell durch das Verhalten des Stoffwechsels. Bei den schweren Formen der hypophysären Dystrophie scheint der Grundumsatz häufig deutlich herabgesetzt zu sein. Bei der eunuchoiden Form ist die Herabsetzung vielleicht nicht bedeutend genug, um nachweisbar zu sein. Diese Fragen werden sich erst beantworten lassen, wenn mehr Untersuchungen vorliegen.

3. Durch die cerebralen Erscheinungen bei der hypophysären Dystrophie. Es finden sich hier in den meisten Fällen Zeichen eines Hypophysentumors oder wenigstens eines Tumors in der Hypophysengegend oder wenigstens Zeichen von gesteigertem Hirndruck. Man darf aber nicht vergessen, daß Fälle von Eunuchoidismus zur Zeit der Pubertät gar nicht so selten über Kopfschmerzen klagen und daß eventuell hie und da Erbrechen vorkommt (zwei Fälle meiner Beobachtung). In solchen Fällen ist die Röntgenuntersuchung der Sella sehr wichtig. Allerdings gibt es auch Prozesse, die die Hypophyse zerstören können, ohne die Sella deutlich zu verändern und Hirndrucksymptome zu erzeugen, z. B. Gummen oder chronische Entzündungen. Solche Prozesse setzen wohl meist erst nach vollendeter Entwicklung ein. Es kommt daher hier hauptsächlich die Unterscheidung gegenüber dem Späteunuchoidismus oder ev. gegenüber der multiplen Blutdrüsensklerose in Betracht. Ich komme darauf bei den betreffenden Kapiteln zurück.

Die Blutuntersuchung ergibt sowohl bei der hypophysären wie bei der eunuchoiden Form der Dystrophia adiposo-genitalis meist ausgesprochene Mononukleose. Hierin liegt also kein unterscheidendes Moment. Man könnte höchstens sagen, daß bei der hypophysären Form wenigstens in den schweren Fällen Hämoglobin und Erythrocytenzahl oft stärker herabgesetzt sind.

Prognose und Therapie. Sehr wichtig ist die Beobachtung von Tandler und Grosz, daß bei dem frühzeitig einsetzenden Eunuchoidismus die Entwicklungshemmung der Keimdrüsen oft nur vorübergehend ist (Präpubertätseunuchoidismus). Solche Fälle sind also besserungsfähig. Auch einer meiner Fälle (Beobachtung Sch.) zeigte ein ähnliches Verhalten. Hier ist im 16. Lebensjahr bereits die Stimme mutiert, das Genitale fast normal entwickelt, allerdings sind noch keine Pollutionen aufgetreten. Auch die Fettsucht ist nur gebessert, die abnorme Fettverteilung ist noch vorhanden. Man wird solchen Fällen wohl später auch an der Fettverteilung und wahrscheinlich auch an der Behaarung die durchgemachte Entwicklungshemmung ansehen. Auch ist es sehr wohl möglich, daß bei ihnen die Funktion der Keimdrüsen frühzeitig

wieder erlischt. Darauf scheint der Fall II von Josefson und Lundquist hinzudeuten.

Ferner sind rasche Besserungen unter Thyreoidinbehandlung berichtet worden. Apert erwähnt einen mit Kryptorchismus komplizierten Fall, bei dem nach halbjähriger Behandlung mit Thyreoidin der Penis deutlich gewachsen war, die Testes herabgestiegen waren und das Gewicht um $2\frac{1}{2}$ kg abgenommen hatte.

Auch Parhon und Mihailesko berichten über einen ähnlichen Fall. Bei einem 14jährigen Jungen mit linksseitigem inguinalen Kryptorchismus und Fettsucht trat unter Thyreoidinbehandlung rasche Entwicklung des Genitales ein.

Es ist gar kein Zweifel, daß wir bei den fetten Typen die Fettsucht durch Thyreoidin oft günstig zu beeinflussen imstande sind. So trat z. B. bei der Beobachtung Sch. schon durch kleine Thyreoidingaben ohne Einschränkung der Diät eine rasche Abnahme um 3 kg auf. Über einen bedeutenden Erfolg berichtet ferner Lemos Magelhaes. Bei einem Fall von Adipositas nimia, der 160 kg schwer war, trat unter Threoidinbehandlung eine Gewichtsabnahme um $32\frac{1}{2}$ kg ein. Dann kam es zu Intoxikationserscheinungen. Es scheint mir aber vorderhand nicht gerechtfertigt, die Besserung in der Genitalsphäre, wie sie Apert, Parhon und Mihailesko beobachteten, ohne weiteres auf die Thyreoidinbehandlung zu beziehen oder gar daraus einen ätiologischen Zusammenhang konstruieren zu wollen. Es scheinen mir die Beschreibungen auch nicht dafür überzeugend, daß diese Fälle durch das Thyreoidin geheilt wurden, da spontane Besserungen wie oben erwähnt gerade in dieser Wachstumsperiode bisweilen beobachtet werden. Hingegen ist eine gewisse anregende Wirkung des Thyreoidins wohl zu akzeptieren.

Über andere Behandlungsmethoden ist bisher kaum berichtet. Ob Keimdrüsenextrakte verwendet wurden, ist mir nicht bekannt. Da die Radiumemanation eine gewisse anregende Wirkung auf die Keimdrüsen hat — Freund und ich sahen mehrmals durch Radiumkuren Steigerung der Potenz, Wiederkehr der Periode im Klimakterium oder Verschlechterung dysmenorrhoischer Beschwerden —, so habe ich in einem Falle (Beobachtung Sch.) die Radiumemanation angewandt, vielleicht mit gutem Erfolg. Ein solcher ist wohl nur bei jugendlichen Fällen zu erwarten. Bei einem zweiten Fall (Beobachtung H., 28jährig), der wegen seiner Gelenkaffektion lange Zeit mit Sitzungen im Emanatorium behandelt wurde, blieb jede Wirkung auf die Keimdrüsen aus.

Transplantation von Keimdrüsen sind meines Wissens nach beim Eunuchoidismus noch nicht versucht worden.

4. Der Späteunuchoidismus.

Historisches. Die ersten ausgezeichneten Schilderungen dieses Krankheitsbildes finden wir bei Larrey in seiner Campagne d'Egypte: de l'atrophie des testicules. Larrey beobachtete bei mehreren Soldaten, die den Feldzug Napoleons in Ägypten mitgemacht hatten und auch später bei Soldaten der Garde impériale gleichzeitig mit allmählich auftretender Atrophie der Hoden eine Rückbildung des Penis, Verschwinden der Libido und der Potenz, Ausfall der Scham- und Achselhaare, Entwicklung einer Fistelstimme, gewisse Veränderungen der Intelligenz und Psyche. Larrey sieht die Ursache der Erkrankung in den Noxen des Klimas resp. im sexuellen Abusus und im Alkoholismus. Neuerdings wurde das Interesse erst wieder durch Gandy auf diesen Gegenstand gelenkt durch Beschreibung von drei Fällen, die er als Infantilisme réversif ou tardif bezeichnete. Von den Fällen Gandys möchte ich zwei als typische

Fälle von Späteunuchoidismus bezeichnen. Der dritte gehört unter die multiple Blutdrüsensklerose. Gandy sucht die Ursache der Erkrankung hauptsächlich in einem Dysthyreoidismus, während Claude und Gougerot eine Reihe von Fällen beschreiben, die sie auf eine Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne zurückführen. In einer größeren Studie behandeln Cordier und Rebattu diesen Gegenstand; sie treten wieder dafür ein, die Krankheit als „Infantilisme regressif type Gandy" zu bezeichnen.

In jüngster Zeit habe ich eine Studie über diesen Gegenstand veröffentlicht, in welcher ich darauf hinwies, daß die Erscheinungen bei dieser Krankheit, soweit sie mit dem Genitale zusammenhängen, denen beim Eunuchoidismus gleichen, ferner, indem ich die reinen Fälle von „Späteunuchoidismus" aus der Gruppe jener heraushob, bei denen der Späteunuchoidismus nur eine Teilerscheinung eines viel komplizierteren Krankheitsbildes darstellt.

Begriffsbestimmung. Als Späteunuchoidismus bezeichne ich ein Krankheitsbild, das dadurch zustande kommt, daß in einem bereits ausgereiften Organismus, in dem auch die Keimdrüsenfunktion bereits ihre volle Entwicklung erreicht hatte, Atrophie des genitellen Hilfsapparates (beim Mann Rückbildung des Penis, des Skrotums, der Prostata usw., beim Weib der großen Schamlippen und des Uterus), ferner Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Schnurr- und Backenbart, Behaarung der Achselhöhlen und Schamgegend, des Rumpfes und der Extremitäten) eintritt. Ferner entwickeln sich mehr oder weniger deutliche Fettansammlungen an den Brüsten, am Mons veneris und an den Hüften, und oft gewisse Veränderungen der Psyche. Die typischen eunuchoiden Skelettveränderungen können sich da, wo die Skelettentwicklung bereits vollkommen abgeschlossen war, d. h. wo die Epiphysenfugen bereits vollständig geschlossen waren, natürlich nicht mehr ausbilden.

Regelmäßig findet sich eine hochgradige Erkrankung der Keimdrüsen, die als die Ursache der geschilderten Erscheinungen angesehen werden muß.

Kasuistik. In meiner Publikation habe ich die Kasuistik dieser Erkrankung schon ziemlich ausführlich behandelt. Seither habe ich noch einige Fälle in der älteren und neueren Literatur gefunden. Da ich das Krankheitsbild ausführlich schildern und möglichst genau abgrenzen möchte, so will ich die Kasuistik hier vollständig wiedergeben. Im übrigen lasse ich meine früheren Ausführungen an vielen Stellen wörtlich folgen. Ich werde dabei gleichzeitig eine Einteilung der Fälle nach der Ätiologie, soweit dies möglich ist, vornehmen. Ferner möchte ich noch vorausschicken, daß die Stellung einer Reihe von Fällen unsicher ist. Ich werde auf diese Fälle später bei der Besprechung der multiplen Blutdrüsensklerose zurückkommen und hier nur jene Fälle anführen, die ich als reine Fälle von Späteunuchoidismus betrachte oder wenigstens als Fälle, bei denen die Erscheinungen des Späteunuchoidismus ganz im Vordergrund stehen.

A. Fälle, die auf traumatischer Grundlage beruhen.

Beobachtung von Achard und Demanche. 68jähriger Mann. Blasser Teint, die Haut des ganzen Körpers blaß und trocken. Haupthaar reichlich, Haut des Gesichts, des Stammes und der Extremitäten vollkommen kahl. Augenbrauen spärlich. Die Brüste nicht wesentlich vergrößert. Das Skrotum klein, die beiden Hoden sehr klein, die Kremasterreflexe sehr schwach, Intelligenz normal, leicht erregbarer Charakter; der Mann hatte im 25. Lebensjahr einen Fußtritt in die Skrotalgegend erhalten. Im Anschluß daran hatte sich eine starke Anschwellung der Hoden und später Atrophie derselben entwickelt. Bart und Körperhaare, die vorher sehr reichlich waren, wurden gleichzeitig immer spärlicher, die Muskelkraft nahm ab,

ein gewisser Grad von Libido blieb bestehen, doch kam es nie wieder zu Ejakulationen.

Beobachtungen von Gallavardin und Rebattu. 26jähriger Mann, 174 cm hoch, sieht aus wie ein 15jähriger Jüngling. Überragen der Unterlänge über die Oberlänge (Femur + Tibia = 90½ cm). Die distalen Epiphysenfugen von Radius und Ulna sind noch offen. Die Stimme, die früher männlich war, ist jetzt schrill, die Haut ist weiß und zart, Skrotum und Penis sind sehr klein (wie bei einem zehnjährigen Knaben). Der Mann hatte mit 18½ Jahren einen heftigen Stoß in die Skrotalgegend bekommen. Er war durch drei Stunden bewußtlos. Im Anschluß daran entwickelte sich eine bedeutende Anschwellung der Hoden und blutige Suffusion der Skrotalhaut; diese Erscheinungen verschwanden im Verlauf von drei Monaten wieder. Später wurden aber die Hoden immer kleiner, der Penis atrophierte, die sekundären Geschlechtscharaktere und die Libido verschwanden, es trat völlige Impotenz ein. An der der Publikation dieser Autoren beigegebenen Photographie läßt sich die eunuchoide Fettverteilung deutlich erkennen.

Beobachtung von Cordier. 29 jähriger Mann, sieht aus wie ein 18 jähriger Jüngling, Genitale und Prostata stark atrophisch, sekundäre Geschlechtscharaktere fehlen fast vollständig. Der Mann hatte mit 25 Jahren geheiratet und ist Vater eines Kindes. Mit 25½ Jahren ein Trauma, das die Hoden traf. Allmähliches Ausfallen der Schnurrbarthaare, der Backenbart sproßte seither nur spärlich, starke Abnahme der Libido.

Beobachtung von Stieda. 30jähriger Mann. Mit 15 Jahren wurden ihm beide Hoden gequetscht. Die Hoden wurden von da ab allmählich kleiner, er blieb zuerst im Wachstum zurück, wuchs dann aber zwischen dem 20. und 30. Jahr erheblich. Die Stimme wurde nur etwas rauher, die Potentia coeundi blieb. Es wurde aber kein Sperma ejakuliert. Die Brustdrüsen nahmen ziemlich an Umfang zu. Angeblich soll beiderseits ein ca. talergroßer Drüsenkörper vorhanden gewesen sein. Der Mann blieb bartlos, der Mons veneris war behaart, aber die Behaarung grenzte sich nach oben in einer Horizontalen ab. Gesamtlänge betrug 175 cm, die Extremitäten waren auffallend lang. Die Schulterbreite war gering, das Becken breit, der Kehlkopf klein. Äußeres und inneres Genitale war in der Entwicklung stark zurückgeblieben. Die Hoden waren bohnengroß, die Nebenhoden waren ungefähr ebenso groß.

Beobachtung von Riedinger. Der Patient erlitt im 21. Lebensjahr eine schwere Verletzung, wobei die vordere Dammgegend zerquetscht, der Hodensack zerrissen und Hoden und Prostata schwer verletzt wurden. Der Penis war vorher normal groß (von Rieder untersucht). In den ersten Jahren nach der Verletzung waren noch Erektionen möglich, Ejakulation fand nicht mehr statt. Jetzt nur noch selten Erektionen, kein geschlechtlicher Verkehr mehr. Der Mann ist 163 cm hoch, die unteren Etxremitäten (vom Trochanter an) sind 86 cm lang, die Hautfarbe ist blaß, die Haut des Gesichtes schlaff, gerunzelt. Er sieht viel älter aus. Auch sonst ist die Haut schlaff und welk. Er ist sehr mager; an der vom Autor beigegebenen Photographie ist aber der Fettreichtum der Brüste und des Mons veneris leicht zu erkennen. Der Penis ist 6 cm lang, in allen Dimensionen verkleinert. Die Schamhaare sind sehr spärlich, horizontal nach oben abschließend. Auch die Achselhöhlen und die Analgegend sind nur spärlich behaart. Kein Bartwuchs. (Vor der Verletzung war ein Bart vorhanden.) Die Stimme ist männlich; in der letzten Zeit Entwicklung eines Kropfes. Die Sella turcica ist, wie mir der Autor in liebenswürdiger Weise brieflich mitteilte, nicht vergrößert.

Eigene Beobachtung LII: 42jähriger Mann, ziemlich korpulent, die Brüste sehr fettreich, Mons veneris und Hüften etwas stärker fettreich. Behaarung der Achselhöhlen spärlich. Genitale ziemlich gut behaart. Die beiden Hoden erbsengroß, sehr weich, der Hodensack klein, ohne Spannung, Kremasterreflexe fehlen, Operationsnarbe in der Leistengegend beiderseits.

Vor vier Jahren Operation wegen beiderseitiger Leistenhernie, es entwickelt sich beiderseits ein mächtiges Hämatom, das nach einiger Zeit wieder verschwand. Schon nach einigen Wochen bemerkte der Patient Nachlassen der Potenz, die später für eine Zeitlang ganz erlosch. Gleichzeitig damit rasch fortschreitende Hodenatrophie und beträchtliche Zunahme des Körpergewichts. Die Libido verschwand nicht vollständig, später wurden wieder Erektionen möglich, jetzt wird der Koitus monatlich mehrmals ausgeführt. Angeblich soll dabei auch eine geringe Ejakulation stattfinden.

Die Ursache der Hodenatrophie kann in diesem Falle wohl in einer Zirkulationsstörung gesehen werden, sei es durch Verletzung der Arterien, sei es durch Kompression infolge der Narbenschrumpfung, wodurch die Ernährung der Hoden Schaden litt.

B. Fälle, die auf syphilitischer, gonorrhoischer oder auf Mumpsorchitis beruhen.

Vielleicht gehören einige der von Larrey beschriebenen Fälle hierher.

Beobachtung von Coffin. Männliches Individuum, nach beiderseitiger luetischer Orchitis schwinden die Hoden auf Bohnengröße. Die Stimme wird höher, es entwickelt sich Fettsucht, der Bart fällt aus, die Muskelkraft nimmt ab, Erektionen und Ejakulationen hören auf; der Penis wird kleiner, endlich so groß wie bei einem 6—7jährigen Kind. Die Brüste nehmen an Umfang zu.

Beobachtung von Charcot. Soldat. Nach beiderseitiger Mumpsorchitis Atrophie der Hoden auf Bohnengröße. Die Libido verschwindet, völlige Impotenz, die Brüste nehmen an Umfang zu.

Beobachtung von Lereboullet. 27jähriger Mann, Haut blaß, eunuchoide Formen, Brüste stark entwickelt, Penis und Hoden ganz klein, Impotenz. Bart fehlt, früher war Patient sehr potent, der Bart gut entwickelt. Die Stimme männlich. Mit 24 Jahren Mumps mit beiderseitiger Hodenentzündung, später allmähliche Atrophie der Hoden.

Beobachtung von Dalehé. 36jähriger Mann, Gesichtsfarbe blaß, Kopfhaar reichlich, Bart-, Achsel- und Genitalhaare fehlen vollständig. Hoden stark atrophisch, Libido fehlt, vollständige Impotenz, Intelligenz schwach, Vergeßlichkeit, weinerliche Stimmung, Apathie, öfter Frösteln. Mit 20 Jahren Lues, mit 30 Jahren beiderseitige Hodenentzündung, seit dieser Zeit Ausbildung der Genitalatrophie. Später auch leichte Schwellung der Beine und des Gesichts. Polyurie. Der Späteunuchoidismus steht sicherlich in diesem Fall im Vordergrund. Daneben bestehen wohl auch leichte Symptome (und zwar hauptsächlich Ausfallserscheinungen) von seiten anderer Blutdrüsen.

Beobachtung von Dupré. 45jähriger Mann, Kopfhaar reichlich, Schnurrbart stark reduziert, wenig Schamhaare, Blässe des Gesichts; Penis und Hoden klein, weich, Libido fehlt, Impotenz. Früher Gonorrhöe und Syphilis. Mit dem 30. Jahr allmähliche Hodenatrophie und Ausbildung der beschriebenen Erscheinungen.

Beobachtung von Gandy. 46jähriger Mann. Gesichtsfarbe blaßgelblich, sekundäre Geschlechtscharaktere sehr spärlich entwickelt, Genitale stark atrophisch, etwas Fettansammlung am Rumpf. Impotenz. Früher vollkommen normal, im 33. Jahr Lues. Um diese Zeit Beginn der Rückbildung des Genitales und der sekundären Geschlechtscharaktere, vorübergehend (im 36. Jahr) Polyurie, auch vorübergehende Schwellungen im Gesicht.

Beobachtung von Gandy. 42jähriger Mann, Gesicht sehr blaß, wachsartiges Kolorit, Haut der Stirne in feine parallele Falten gelegt, Haut des Rumpfes zart, Stimme monoton. Behaarung an Lippen und Stamm fehlt vollständig, Penis und Hoden sehr klein, Präputium lang, gefaltet, Kremasterreflexe fehlen, Libido fehlt, Impotenz, Gedächtnis etwas geschwächt, Apathie, Blutdruck herabgestzt. Mit 32 Jahren beiderseitige gonorrhoische Hodenentzündung; ungefähr um diese Zeit beginnende Atrophie der Genitalien und Impotenz. Im 39. Jahr angeblich etwas stärkere, polsterartige Schwellung der Haut des Gesichts, der Hand und des Fußrückens.

Gandy faßt diesen Fall als Dysthyreoidie + Dysorchidie auf. Ich glaube, daß der Späteunuchoidismus hier doch ganz im Vordergrund steht.

Wahrscheinlich gehört auch die Beobachtung von Foges hierher. Nach beiderseitiger luetischer Hodenentzündung kommt es zu „Gynäkomastie“. Die Drüsen werden operativ entfernt, die Untersuchung ergab nur Fett, keine Drüsensubstanz. Das sexuale Empfinden war stark herabgesetzt.

C. Fälle mit andersartiger Ätiologie.

Beobachtung von Cordier und Francillon. 35jähriger Mann, 175½ cm hoch, Unterlänge 90½ cm, also deutlich überragend. Epiphysenfugen geschlossen. Eunuchoide Fettverteilung, Haut blaß, diffuse Pigmentierung. Barthaare fehlen, Backenbart spärlich, Atrophie des Genitales, Libido vorhanden, aber Koitus selten und unvollständig. Gedächtnisschwäche. Patient ist zänkisch, leicht erregbar, leichte Anämie mit Hyperleukocytose und Mononukleose. (Es besteht auch Tuberculosis pulmonum.) Mit etwa 24 Jahren Typhus. Vorher völlig normal entwickelt und normale Potenz. Mehrere Monate nach dem Typhus allmähliche Entwicklung der Genitalatrophie und Impotenz, vorübergehend auch völliger Verlust der Libido. Große Körperschwäche, die sich später wieder bessert. Seit jener Zeit Zunahme der Körperlänge um 3 cm.

Beobachtung von Gougerot und Gy. 52jähriger Mann, bis zum 48. Jahr ganz normal (nur früher Gonorrhöe), um diese Zeit eine schwer definierbare akute

Infektionskrankheit, nachher Asthenie, Polydipsie, Polyurie, Atrophie der Genitalien, Impotenz, Verschwinden der Libido, Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere, Pigmentierungen an Stirn, Händen und Füßen, Kachexie.

Beobachtung von Galliard. 57jähriger Mann, Gesicht sehr blaß, Schnurr- und Backenbart sehr spärlich, Achselhaare fehlen, Skrotum und Penis klein, Hoden sehr klein, Impotenz. Mit 53 Jahren Ekzem ,,seither Ausbildung der beschriebenen Erscheinungen.

Beobachtung von Belfield. Bei einem 27jährigen Mann entwickelte sich annähernd gleichzeitig mit einer Polyurie eine ,,retrograde puberty'', Atrophie der Testes und des äußeren Genitales, Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere usw. Das Haupthaar blieb reichlich entwickelt. Die Untersuchung fand im 39. Jahr statt. Sella turcica röntgenologisch normal. Thyreoidinmedikation und später Adrenalin blieb ohne Erfolg. Später wurde getrocknete Nebenniere, die sowohl Rinde wie Mark enthielt, gereicht. Nach vier Monaten betrug die tägliche Harnmenge nur noch die Hälfte. Die Körperhaare waren deutlich gewachsen, die Hoden doppelt so groß, und der Koitus konnte bereits mehrmals ausgeführt werden.

Ferner möchte ich hier auf die Beobachtung von Josefson und Lundquist (Fall 2) hinweisen. Man kann diesen Fall als Übergangsform zwischen Eunuchoidismus und Späteunuchoidismus betrachten. Ich habe diesen Fall schon im vorhergehenden Abschnitt ausführlich mitgeteilt.

Endlich möchte ich hier mehr der Kuriosität halber Beobachtungen mitteilen, über die Hammond berichtete. Die Plueboindianer in Neumexiko sollen sich sogenannte Mujaderes zur Päderastie gezüchtet haben. Zu diesem Zweck werden bereits voll entwickelte Männer exzessiv masturbiert und müssen gleichzeitig enorm viel reiten. Auf diese Weise sollen Hoden und Nebenhoden atrophieren, es tritt Impotenz ein, der Penis wird kleiner, die Libido verschwindet, die Hoden werden auf Druck unempfindlich, die Mammae vergrößern sich, die Individuen werden fett, die Barthaare fallen aus, die Stimme wird höher und die Körperkraft nimmt ab. Hammond hat selbst zwei solche Individuen untersucht. Wenn auch die Erzählung in mancher Beziehung recht märchenhaft klingt (der eine Mujadere gab an, Kinder gesäugt zu haben), so ist die Übereinstimmung mit dem Bild des Späteunuchoidismus eine so vollkommene, daß ich dieser Beobachtung doch wenigstens Erwähnung tun wollte.

Symptomatologie. Der Späteunuchoidismus findet sich fast ausschließlich bei Männern. Es sind auch einzelne Beobachtungen bei Frauen bekannt, doch sind dies nicht reine Fälle; sie gehören, wie wir später sehen werden, in das Kapitel der multiplen Blutdrüsensklerose. Die Ursache der Erkrankung bei Männern ist entweder ein heftiges Trauma, das die Hoden oder deren Umgebung trifft, oder wie in meinem Falle wahrscheinlich eine Schädigung der beiden Samenstränge durch Narbenschrumpfung, ferner eine beiderseitige hochgradige Hodenentzündung auf syphilitischer oder gonorrhoischer Grundlage, oder Mumpsorchitis oder endlich sind es schwere Infektionskrankheiten, z. B. Typhus oder solche unbekannter Natur, die den ganzen Organismus und wahrscheinlich auch die Hoden befallen. Im Anschluß an diese Noxen oder endlich auch in einzelnen Fällen ganz spontan ohne deutlich erkennbare Ursache entwickelt sich bei Individuen, die vorher völlig normal entwickelt waren und bei denen besonders die sekundären Geschlechtscharaktere vollkommen ausgebildet und die Genitalfunktion bis dahin eine vollkommen normale gewesen ist, meist ganz allmählich eine Atrophie des gesamten Genitales und zugleich Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere.

Endlich scheint es Fälle zu geben, bei denen von Jugend auf eine gewisse Minderwertigkeit der Keimdrüsenanlage besteht und bald eine Erschöpfung eintritt (Fall von Josefson und Lundquist).

Das Alter der betreffenden Individuen ist sehr verschieden. Bei den angeführten Fällen fiel der Beginn der Erkrankung zwischen das 18. und das 53. Lebensjahr.

Die Veränderungen am Genitale müssen als Rückbildung und nicht, wie Claude und Gougerot meinen, als bloße Atrophie bezeichnet werden. Ich stimme darin vollkommen mit Gandy überein. Die Rückbildung der Hoden

kann geradezu frappant sein. Die Hoden werden als haselnuß-, kirschen-, bohnen-, erbsengroß bezeichnet. Da, wo nach einem infektiösen Prozeß eine stärkere Bindegewebsentwicklung stattgefunden hat, wird die Volumsverminderung natürlich meist geringer sein, auch wird die Konsistenz nicht so sehr abnehmen; in den meisten Fällen wird besondere Weichheit hervorgehoben. Das Skrotum kann so klein wie bei einem 8—10jährigen Knaben werden, es verliert seine Spannung und das Pigment. Auch der Penis kann so sehr an Volumen abnehmen, daß er völlig wie der eines 8—10jährigen Knaben aussieht. Das Bild gleicht also vollkommen dem, das beim Frühеunuchoidismus gefunden wird. Auch die Prostata nimmt an der Atrophie teil.

Die Erscheinungen, die beim ausgereiften Weibe nach der Kastration auftreten, sind schon früher ausführlich geschildert worden. Dabei kommt es zur Rückbildung des Genitales, meist zu vermehrtem Fettansatz und zu Pigmentverlust, nicht aber zu einem Ausfall der Achsel- und Schamhaare. Über jene Fälle, bei denen gleichzeitig mit spontaner Atrophie der Ovarien Rückbildung in der Behaarung eintritt, wird später bei der multiplen Blutdrüsensklerose berichtet werden.

Die Funktion des Genitales leidet beim Späteunuchoidismus hochgradig Schaden. Beim Mann kann unter Umständen vollständige Impotenz mit völligem Unvermögen der Kohabitation auftreten. Dabei kann die Libido vollständig verschwinden; in anderen Fällen besteht nur Impotenz, während die Libido in abgeschwächter Form bestehen bleibt. Bei den Formes frustes besteht noch die Möglichkeit der Kohabitation; nur bedarf es, worauf Cordier und Rebattu hinweisen, viel stärkerer Reize, um eine Erektion herbeizuführen. Die Kremasterreflexe sind meist abgeschwächt oder fehlen vollständig. Die Funktionsstörung gleicht also ebenfalls vollkommen der beim Frühеunuchoidismus.

Dasselbe gilt auch von der Gesichtsfarbe. In allen Fällen ohne Ausnahme ist Blässe des Gesichtes und Zartheit der Haut des Körpers notiert. Oft findet sich auch ein gelbliches Kolorit, ferner Faltung der Stirnhaut (in einem Falle) wie bei den Eunuchen. Gedunsenheit der Gesichtshaut ist unter den herangezogenen Fällen nur ganz selten.

Das Kopfhaar bleibt stets reichlich, ist aber meist etwas trocken. (Die Fälle mit fleckweiser Alopecie gehören nicht zum reinen Späteunuchoidismus.)

Die Körperhaare fallen in den schwereren Fällen ganz aus. Der Schnurrbart, der eventuell vorher üppig entwickelt gewesen ist, kann vollständig ausfallen oder er lichtet sich wenigstens stark. Dasselbe gilt vom Backenbart; häufig finden wir die Angabe, daß die Patienten, die sich früher mehrmals in der Woche rasieren mußten, dies nun gar nicht oder viel seltener tun müssen. Lichtung der Wimpern und Augenbrauen dürfte wohl nicht zum reinen Bild dieser Krankheit gehören. Auch der Stamm und die Extremitäten können vollkommen kahl werden. Die Achselhaare, die Haare am Skrotum, am Perineum, selbst an der Peniswurzel können vollständig ausfallen.

Sehr wichtig für die Auffassung des Krankheitsbildes sind die Veränderungen der Gestalt. Es ist, wie schon früher erwähnt, ohne weiteres einleuchtend, daß da, wo der Beginn der Krankheit in ein Alter fällt, in dem sämtliche Epiphysenfugen geschlossen sind, eine Ausbildung des eunuchoiden Skelettypus nicht mehr möglich ist. Von besonderer Wichtigkeit sind deshalb die Beobachtungen von Gallavardin und Rebattu, die von Cordier und Francillon und die von Stieda. In dem ersten Fall traf bei einem 18½jährigen Jüngling ein Stoß die Skrotalgegend, in dem zweiten Fall liegt der Beginn der Erkrankung im Anfang der zwanziger Jahre. Im ersten Falle kommt es noch zur Andeutung des Eunuchenskeletts (Überragen der Unterlänge über die Oberlänge), und sind diejenigen Epiphysenfugen, die am spätesten ver-

knöchern, im 26. Lebensjahr noch offen. Bei dem zweiten Falle tritt noch ein Weiterwachsen um 3 cm nach dem 24. Lebensjahr ein. Der Fall Stiedas erlitt das Trauma im 15. Lebensjahr. Er blieb zuerst im Wachstum zurück, wuchs aber dann zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erheblich. Hier sind also die Epiphysenfugen abnorm lang offen geblieben. Tatsächlich kam es hier auch zur Ausbildung eunuchoider Dimensionen.

Häufiger ist der Einfluß auf die Weichteile vermerkt. In manchen Fällen findet sich die Angabe, daß mit dem Beginn der Erkrankung eine Adipositas aufgetreten ist, in anderen Fällen, daß die Brüste stark fettreich geworden sind oder daß die Hüften sich stärker rundeten und der Mons veneris fettreicher wurde. Bei mehreren Fällen, bei denen dies nicht speziell vermerkt ist, läßt sich die typische Fettverteilung ohne weiteres aus den beigegebenen Abbildungen erkennen.

In der Mehrzahl der Fälle wird ferner angegeben, daß die Stimme, die früher männlich gewesen ist, sich im Verlauf der Erkrankung änderte. Es kommt nicht zur Ausbildung einer Fistelstimme, wie bei den Eunuchen oder Früheunuchoiden, wohl aber wird die Tonlage höher und die Stimme schrill.

Bei den reinen Fällen findet keine Veränderung der Intelligenz statt. Die Apathie, Schwerfälligkeit, Vergeßlichkeit, die in einzelnen Fällen angegeben wird, ist wohl bei den Fällen nach schweren allgemeinen Infektionskrankheiten auf die allgemeine Prostration oder vielleicht auf eine leichte myxödematöse Komponente zurückzuführen. Bei der multiplen Blutdrüsensklerose werden wir diesen Erscheinungen wieder begegnen. Bei den reinen Fällen sind hingegen die Angaben über Veränderungen des moralischen und psychischen Verhaltens sehr häufig, Angaben, daß solche Individuen ähnlich wie Früheunuchoide psychisch leichter erregbar geworden sind und nun zu Jähzorn und Lügenhaftigkeit hinneigen. In zwei Fällen ist auch vorübergehende Polyurie vermerkt (Gougerot und Gy und Dalché). In dem einen Fall trat der Späteunuchoidismus nach einer akuten Infektionskrankheit, in dem zweiten nach Lues auf. Wir werden diesem Symptom bei der multiplen Blutdrüsensklerose öfter begegnen. Vielleicht ist es hypophysären Ursprungs.

Ist es nun berechtigt, diese Fälle als eine besondere Krankheitsform herauszugreifen und ihnen den Namen „Späteunuchoidismus“ zu verleihen? Gandy faßt sie, wie eingangs erwähnt, als Dysthyreoidie + Dysorchidie auf. Gallavardin und Rebattu sprachen sich mehr zugunsten der Keimdrüsen aus, Cordier und Rebattu unterscheiden zwischen einem Infantilisme regressif myxoedemateux et non myxoedemateux, Claude und Gougerot endlich reihen diese Fälle alle unter die insuffisance pluriglandulaire ein. Die Verwirrung läßt sich meines Erachtens nach leicht beseitigen, wenn man bei der Einteilung dieser Fälle den ätiologischen Faktor ganz in den Vordergrund stellt und diejenigen Fälle vor allem herausgreift, die den Wert eines Experiments haben, nämlich die traumatischen. Da, wo akute Infektionskrankheiten oder Noxen mehr allgemeiner Natur zur Degeneration der Keimdrüsen geführt haben, ist es nur zu gut verständlich, daß auch andere Blutdrüsen mit Schaden leiden, sich daher dem durch Ausfall der Keimdrüsen entstehenden Krankheitsbild andersartige, oft schwer definierbare Züge hinzugesellen. Über die Bedeutung der Schilddrüseninsuffizienz an diesem Krankheitsbilde kann man sich ebenfalls klar werden, wenn man das Experiment heranzieht. Wird bei einem Individuum, das die volle Reife erlangt hat, die Schilddrüse total entfernt, so kommt es zwar auch zu Störungen der Genitalfunktion, aber niemals zu jener Rückbildung der Genitalien, wie sie hier beschrieben wurde. Die thyreopriven Störungen der Genitalfunktion lassen sich durch Thyreoidinmedikation bekanntlich prompt beseitigen, während alle Angaben darin überein-

stimmen, daß bei den Fällen von Späteunuchoidismus Schilddrüsendarreichung die Störung der Keimdrüsenfunktion nicht bessert. Beim Myxoedema spontaneum adultorum liegen die Verhältnisse in dieser Beziehung nicht immer so klar wie beim operativen Myxödem. Es ist aber zu bedenken, daß in diesem Fall die Erkrankung, die zur Sklerose der Schilddrüse führt, sehr leicht und sehr oft auf andere Blutdrüsen übergreift und daß wir es dann nicht mehr mit bloßen Fernwirkungen zu tun haben.

Können wir nun durch das Experiment die Bedeutung der Keimdrüsen für dieses Krankheitsbild klipp und klar beweisen? Hier lassen sich die bekannten Experimente von Ancel und Bouin heranziehen. Bei männlichen, ausgewachsenen Tieren führt die Ligatur oder Durchschneidung des Vas deferens oder die pathologische Stenose der Ausführungsgänge des Spermas zu Degeneration des germinativen Anteils der Keimdrüse, während die Zwischensubstanz erhalten bleibt. Die Tiere werden unfruchtbar, aber sie werden nicht impotent und behalten ihr männliches Aussehen. Bringt man aber auch die „interstitielle Drüse" zur Degeneration, so verlieren die Tiere das männliche Aussehen und werden den Kastraten ähnlich. Auf diese Weise wird also ein Späteunuchoidismus experimentell erzeugt. Ich verweise ferner auf den Spätkastraten, den ich oben beschrieben habe. Denselben Wert für die Pathogenese haben die viel zahlreicheren Fälle von reinem traumatischen Späteunuchoidismus; sie zeigen, daß schwere Verletzungen des männlichen Genitales zu dem vollen Symptomenkomplex des Späteunuchoidismus führen können; es liegt bei diesen Fällen auch nicht der geringste Anhaltspunkt vor, der an eine primäre Affektion anderer Blutdrüsen denken ließe. Die Frage, ob Ausfall der beiden Keimdrüsen regelmäßig den Späteunuchoidismus sich voll entwickeln läßt, scheint mir nach dem vorliegenden Material bisher noch nicht völlig gelöst, wenn ich es auch für wahrscheinlich halte. Widal und Lutier haben einen Fall mit hochgradiger Hodenatrophie mitgeteilt, bei dem Erscheinungen des Späteunuchoidismus nicht vorhanden gewesen sein sollen. Cordier und Rebattu diskutieren die Möglichkeit, daß in diesem Falle noch funktionsfähige Inseln von Leydigschen Zwischenzellen oder daß ektopisches Keimdrüsengewebe vorhanden waren.

Viel weniger klar liegen die Verhältnisse beim Weib. Daß vorzeitige Menopause und Hyperinvolution des Uterus durch wiederholte Geburten oder langdauernde Laktation zu keiner Veränderung der sekundären Geschlechtscharaktere führt, ist vollkommen verständlich, da mit der Rückbildung des Follikelapparates nicht eine solche der Zwischensubstanz einhergehen muß.

Hingegen ist es eigentlich noch nicht verständlich, warum der Ausfall der ganzen Ovarien auf Achsel- und Schamhaare wenig Einfluß ausübt. Die wenigen Fälle von ausgesprochener Rückbildung derselben scheinen mir alle in das Kapitel der multiplen Blutdrüsensklerose zu gehören.

Die Differentialdiagnose hat besonders Hypophysenerkrankungen, die sich erst im späteren Alter nach völligem Abschluß des Wachstums und völliger Reife des Körpers entwickeln, zu berücksichtigen. Hier fällt die Wachstumsstörung, die bei der Differentialdiagnose zwischen eunuchoider und hypophysärer Dystrophia adiposo-genitalis sehr wichtig ist, weg. Da, wo Hirndrucksymptome und röntgenologische Veränderungen der Sella vorhanden sind, ist die Unterscheidung ohne weiteres gegeben. Schwierig dürfte manchmal aber die Abgrenzung gegenüber atrophischen und entzündlich sklerotischen Prozessen in der Hypophyse sein. Vielleicht werden sich aus der Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels und des Purinstoffwechsels differentialdiagnostische Merkmale gewinnen lassen. Wichtig dürfte auch die Anamnese sein; durchgemachte luetische, gonorrhoische oder Mumpsorchitis legt jeden-

falls den Gedanken an Späteunuchoidismus nahe. Über die Differentialdiagnose gegenüber der multiplen Blutdrüsensklerose siehe später.

Die **Therapie** hat bisher wenig Erfreuliches geleistet. Daß die Schilddrüsenmedikation versagt, ist nur zu verständlich. Aber auch die Zufuhr von Keimdrüsensubstanz hat nur zu vorübergehenden Erfolgen oder wie in dem Falle von Dalehé zur Besserung von Symptomen geführt, die wahrscheinlich gar nicht auf den Ausfall der Keimdrüsen zu beziehen sind (Vergeßlichkeit, allgemeine Schwäche, Frösteln). Bei der Bewertung therapeutischer Resultate darf man wohl auch nicht vergessen, daß in gewissen Fällen spontane Besserungen möglich sind, wie dies auch beim Früheunuchoidismus vorkommt.

5. Therapie der Keimdrüseninsufficienz.

Die medikamentöse Therapie der Keimdrüseninsuffizienz hat beim Mann noch keine entscheidenden Erfolge. Die Verfütterung von Hodensubstanz ist sehr wenig gebräuchlich, auch die Berichte über den Erfolg der Injektionen von Keimdrüsenextrakten sind wenig übereinstimmend. Dem Spermin Poehl mag eine gewisse anregende Wirkung auf das Nervensystem zukommen, tiefergehende Insuffizienzerscheinungen werden dadurch kaum wesentlich gebessert.

In Ermangelung eines Besseren hat man die Schilddrüsenbehandlung empfohlen, die bei Behandlung aller Blutdrüsenerkrankungen eine große Rolle spielt, zum Teil gewiß mit Unrecht. Bei der eunuchoiden Fettsucht hat die Schilddrüsenmedikation meist einen recht guten Erfolg und ist sicherlich anzuraten, wenn man mit der nötigen Vorsicht vorgeht. Es ist auch denkbar, daß durch die Anregung des Stoffwechsels auch ein gewisser fördernder Einfluß auf die Keimdrüsen ausgeübt wird, entscheidende Erfolge sind aber davon nicht zu erwarten. Die Behandlung mit Hypophysentabletten scheint in solchen Fällen ganz wertlos zu sein. Ob die Behandlung durch Injektion von Pituitrinum infundibulare bereits versucht wurde, ist mir nicht bekannt. Wie ich schon früher erwähnt habe, ist vielleicht in manchen Fällen die Anwendung der Radiumemanation wertvoll, doch fehlen hier noch ausgiebige Erfahrungen. Auf die sonstigen roborierenden und tonisierenden Behandlungsmethoden gehe ich hier nicht weiter ein.

Auf einer viel breiteren Erfahrung ruht die Organotherapie der Ausfallserscheinungen bei der Frau. Die Medikation mit Ovarialsubstanzen ist von Regis eingeführt und dann besonders von Jacobi, Chrobak, Landau u. a. empfohlen worden. Es sind die verschiedensten Präparate in den Handel gekommen, wie Ophorintabletten, Ovaraden, Ovarin, Ovarialtabloid etc. Gewöhnlich werden 3—6 Stück täglich verabreicht. Wie schon früher erwähnt, fanden Löwy und Richter in ihren Versuchen eine Anregung des respiratorischen Stoffwechsels unter Ovarialmedikation, doch scheint dieser Erfolg inkonstant zu sein, da ihn andere Untersucher nicht sahen. Auch die nervösen Ausfallserscheinungen werden nicht immer in deutlicher Weise gebessert. Bucura weist darauf hin, daß dies an der Ungleichwertigkeit der verwendeten Präparate liegen könne. Bucura meint, es sei nicht gleichgültig, ob die Präparate aus den Ovarien junger oder alter Tiere hergestellt werden und ob die Ovarien während der Brunstzeit oder in der Zwischenperiode entnommen werden. Bucura regt Versuche mit Milch brünstiger Tiere an. Die Involution des Uterus nach der Kastration kann durch Ovarialsubstanzen bisher nicht gehemmt werden (Jentzer und Beutner). Fränkel hat ausgehend von seiner Anschauung, daß dem Corpus luteum eine innere Sekretion zukomme, Luteintabletten in die Therapie eingeführt.

Vielversprechend sind die Versuche mit Transplantation der Keimdrüsen.

Ribbert war der erste, dem die Autotransplantation der Hoden gelang. Foges sah nach Autotransplantation der Hoden bei jungen Hähnen den Genitalapparat und die sekundären Geschlechtscharaktere sich ziemlich gut entwickeln. Steinach gelang dasselbe Experiment bei Ratten und Meerschweinchen. Die Zwischenzellen und die Sertolischen Zellen blieben erhalten, Samenzellen fehlten vollständig. Ob die Homoiotransplantation der Hoden schon gelang, ist mir nicht bekannt. Wenn sie gelänge, wäre dadurch eine günstige Beeinflussung des Eunuchoidismus nicht unmöglich. Die Transplantation von Hoden, Nebenhoden und Vas deferens und damit die Möglichkeit einer Samenproduktion bleibt der Zukunft noch vorbehalten.

Viel bemerkenswerter sind die Versuche mit Transplantation der Ovarien. Auch hier stammt der erste gelungene Versuch einer Autotransplantation von Ribbert. Knauer zeigte dann, daß bei erwachsenen Kaninchen die Involution des Uterus durch die Autotransplantation verhindert werden könne. Einen wesentlichen Fortschritt bedeuteten ferner die Versuche Halbans. Halban transplantierte bei neugeborenen Meerschweinchen die Ovarien unter die Haut. Noch nach 1¼ Jahren war funktionsfähiges Parenchym vorhanden, Graafsche Follikel und selbst reife Eier hatten sich entwickelt und die mittransplantierte Tube war in normaler Weise ausgereift. Die Brüste ebenso der Uterus hatten sich normal entwickelt. Bei den kastrierten Kontrolltieren waren die Brüste rudimentär geblieben und das Genitale war hochgradig hypoplastisch. Auch bei der Frau ist die Autotransplantation schon oft gelegentlich von Operationen am Genitale mit gutem Erfolg ausgeführt worden. Die Transplantate zeigen zwar oft regressive Erscheinungen, ein Teil des Parenchyms konnte aber doch sehr oft erhalten und damit die Involution des Uterus und die nervösen Ausfallserscheinungen verhindert werden. Bei Autotransplantation in der Nähe der Tuben wurde sogar Eireifung und Gravidität gesehen.

Noch bedeutungsvoller sind die Versuche mit Homoiotransplantation der Ovarien. Ich verweise auf die Zusammenstellung von Novak. Meist ist der Erfolg allerdings nur ein kurzdauernder gewesen, doch liegen im Tierexperiment schon mehrfache Erfolge von längerer Dauer und von Eireifung und Konzeption vor. Von Versuchen am Menschen erwähne ich nur die beiden folgenden Fälle. Cranner transplantierte bei einer 21 jährigen Frau, die noch nie menstruiert hatte und vollkommen rudimentäre Mammae besaß, das Ovarium einer osteomalazischen Frau. Darauf trat Menstruation ein und die Brüste entwickelten sich deutlich. Noch bemerkenswerter ist der Fall von Halliday-Crom. Nach einer Geburt war in diesem Falle Amenorrhoe eingetreten und Ausfallserscheinungen hatten sich entwickelt. Die kleincystisch degenerierten Ovarien wurden entfernt und ein fremdes Ovarium wurde implantiert. Vier Monate nach der Operation trat die Menstruation zum erstenmal ein, vier Jahre nach der Operation erfolgte Konzeption und eine normale Geburt. Dieser Fall wurde in der Edinburgher Gesellschaft für Geburtshilfe ernsthaft diskutiert und man kann ihn wohl nicht ohne weiteres ablehnen. Es ist wohl kein Zweifel, daß, wenn ein Beobachtungsfehler nicht vorliegt, diese Frau das Kind einer fremden Frau geboren hat. Es stehen diesen Versuchen vom ethischen und juristischen Standpunkt aus ernste Bedenken entgegen.

III. Der Hypergenitalismus.

Begriffsbestimmung. Wir haben schon im Kapitel über die Hypophyse und bei Besprechung der Nebennierenrindentumoren Fälle von Hypergeni-

talismus kennen gelernt. Es gibt nun auch Fälle von vorzeitiger Entwicklung der Genitalien, verbunden mit vorübergehender, exzessiver Entwicklung des Organismus, bei welchen die Epiphyse resp. die Nebennierenrinde als ätiologisches Moment nicht in Betracht kommt, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit eine primäre Störung der Keimdrüsenfunktion im Sinne eines vorzeitigen Auftretens resp. einer exzessiven Steigerung angenommen werden muß.

Pathologisch-anatomische Befunde. Bei einem Teil dieser Fälle finden sich maligne Tumoren der Keimdrüsen. Neurath führt aus der Literatur fünf Fälle an: vier Ovarialtumoren (davon zwei durch Obduktion, zwei durch Operation festgestellt) und einen Hodentumor (Operation). Bei einem anderen werden die Keimdrüsen nur als ungewöhnlich groß geschildert. Ich will gleich vorausschicken, daß bei zwei Fällen der Literatur Hydrocephalus angegeben wird. Der eine Fall wurde von Wetzler mitgeteilt; auch in einem Falle von Pellizzi bestand neben ausgesprochenem Hypergenitalismus und exzessivem Wachstum Hydrocephalus mit Konvulsionen. Ob diese Fälle dem primären Hypergenitalismus zugehören, muß man noch dahingestellt sein lassen.

Symptomatologie. Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung findet sich sowohl bei Knaben wie Mädchen. Neurath, der über diesen Gegenstand einen ausgezeichneten Essay verfaßt hat, führt 43 Fälle von vorzeitiger Geschlechtsentwicklung bei Knaben an. Bei solchen Individuen kann es schon in den ersten Lebensjahren zu exzessiver Entwicklung der Genitalien kommen.

Ich führe folgende Beispiele an. In dem Falle von Bernhardt-Ziehen handelt es sich um einen 3jährigen Knaben, bei welchem mit dem 18. Monat ein enormes Wachstum einsetzte. Mit zwei Jahren waren die Scham-, Achsel- und Barthaare vorhanden. Mit 2½ Jahren waren die Beine behaart; er war 103 cm lang, der Schädelumfang betrug 53 cm; das Körpergewicht 49,5 kg. Er sah wie ein 7—8jähriger Knabe aus. Mit 8 Jahren wurde er wieder untersucht. Er war jetzt 138 cm lang (116 cm entsprechen dem Alter). Der Schädelumfang betrug 56,5 cm. Die Geschlechtsteile waren wie bei einem ausgewachsenen Mann entwickelt. Er sah auch aus, als wenn er 25—30 Jahre alt wäre. Seine Intelligenz war ziemlich gut entwickelt, er war lebhaft, zeigte Neigung zum weiblichen Geschlecht, sein Benehmen war aber sonst kindlich. Als ein weiteres Beispiel führe ich den Fall von Hudovernig und Popoviez an. Bei der späteren Untersuchung von Hudovernig war der Knabe 5½ Jahre alt; mit 1½ Jahren hatte er eine fieberhafte Krankheit (Meningitis?) durchgemacht. Seither soll das abnorme Wachstum bestehen. Er ist 137 cm hoch und 35,5 kg schwer, entsprechend einem Alter von 15—16 Jahren. Der Penis ist 9 cm lang, die Testes sind sehr entwickelt. Die Psyche ist infantil. Die Intelligenz war eher zurückgeblieben. Schädel und Gesicht waren etwas asymmetrisch. Die Ossifikation war, wie die Röntgenuntersuchung ergab, soweit vorgeschritten wie bei einem 15—16jährigen Knaben. Auch die Schädelknochen waren sehr entwickelt, die Sella turcica soll vergrößert gewesen sein, doch ist die Beschreibung nicht überzeugend. Der Knabe wurde zuerst mit Thyreoidintabletten resp. mit Thyreoidintabletten plus Jodkalium behandelt. Das exzessive Wachstum wurde dadurch nicht beeinflußt. Später wurden Ovarialtabletten verabreicht. In dieser Zeit war das Wachstum etwas geringer (nur 3,1 cm in 9 Monaten gegenüber 5,7 cm in 6 Monaten der ersten Periode und 5 cm in 10 Monaten der zweiten Periode). Der Knabe soll in der dritten Periode auch psychisch ruhiger geworden sein. Hudovernig nimmt an, daß die Ovarialtabletten das exzessive Wachstum verlangsamt hätten. Ich möchte dies bezweifeln. Berechnen wir das Wachstum pro Monat, so erhalten wir in der ersten Periode 0,95 cm, in der zweiten 0,5 cm, in der dritten Periode 0,34 cm. Es findet sich also eine allmähliche Abnahme des exzessiven Wachstums, welche sicher, wie wir später sehen werden, auf dem allmählich eintretenden Epiphysenschluß beruht. Endlich möchte ich noch den Fall von Stone erwähnen, der dadurch besonders interessant ist, daß auch der Vater des Knaben eine vorzeitige Entwicklung gezeigt hatte.

Diese Fälle haben alle gemeinsam die vorzeitige und exzessive Entwicklung des Genitales, der sekundären Geschlechtscharaktere, vorzeitige Mutation der Stimme und die exzessive Körperentwicklung. Schon in den ersten Lebensjahren kommt es zu Erektionen, Ejakulationen — Pellizzi wies in seinen

Fällen Spermatozoen nach — und ev. zu vorzeitigem Geschlechtstrieb. Die Entwicklung des äußeren Genitales eilt dabei oft der Entwicklung des ganzen Körpers voraus. Was letztere anbelangt, so findet sich Knochensystem und Muskulatur meist in gleicher Weise beteiligt. Es kommt also zu einem passageren Riesenwuchs; da aber der Epiphysenschluß eher verfrüht ist, so ist die definitiv erreichte Körpergröße nicht abnorm, sondern meist sogar eher gering. Die psychische und intellektuelle Entwicklung solcher Individuen hält nicht gleichen Schritt mit der Körperentwicklung; sie zeigen meist ein ihrem Alter entsprechendes kindliches Benehmen, das nur durch die frühzeitig erwachende Vita sexualis ein eigentümliches Gepräge erhält. Die Auffassung solcher Fälle als primärer Hypergenitalismus wird ohne autoptischen Befund oft unsicher sein, in einzelnen Fällen ist aber durch die Operation der sichere Beweis erbracht worden, daß ein primärer Hypergenitalismus vorlag. Ich erwähne besonders den Fall von Sacchi: Es handelte sich um einen 9jährigen Knaben, der sich bis zu seinem fünften Jahre normal entwickelt hatte; in diesem Jahre setzte ein exzessives Wachstum und besonders exzessive prämature Entwicklung der Genitalien und der sekundären Geschlechtscharaktere ein; gleichzeitig entwickelte sich ein Tumor des linken Hodens; mit neun Jahren war der Knabe 44 kg schwer und 143 cm lang. Die Unterlänge soll 77 cm betragen haben. Der Körper zeigte also infantile Dimensionen zum Unterschied vom echten Riesenwuchs, welcher, wie wir später sehen werden, entweder normale oder eunuchoide Dimensionen aufweist. Bei dem Knaben wurde der Hodentumor, der sich als ein alveoläres Karzinom erwies, entfernt. Einen Monat nach der Operation fielen die Barthaare aus und die abnorme Behaarung an den Extremitäten bildete sich zurück; die Haare am Mons veneris blieben. Der Penis wurde kleiner, die vorher tiefe Stimme wurde kindlich, die Pollutionen und Erektionen hörten auf.

Beim weiblichen Geschlecht werden solche Fälle von prämaturer Geschlechtsentwicklung meist unter dem Titel Menstruatio praecox beschrieben. Die ältere Literatur findet sich bei Kußmaul und v. Haller. Neurath zählt 83 Fälle aus der Literatur auf. Der Beginn fällt meist in das zweite Lebensjahr. Die äußeren Genitalien entwickeln sich in abnormer Weise meist stärker als die inneren. Die sekundären Geschlechtscharaktere (Behaarung etc.) und die Entwicklung der Mammae ist immer eine abnorm frühzeitige. Wie beim männlichen Geschlecht findet sich exzessives Wachstum des Körpers mehr oder weniger ausgesprochen. Auch die Dentition, der Zahnwechsel, das Auftreten der Knochenkerne und der Schluß der Epiphysenfugen ist ein frühzeitiger.

Ich führe folgende Beispiele an. Bei dem Falle von Geinitz fand sich Menstruatio praecox bei einem 18 Monate alten Mädchen. Der Uterus desselben hatte die Größe desjenigen eines 12—14jährigen Mädchens. In dem Falle von Klein mit Menstruatio praecox (2½ Jahre) hatte die Vulva die Größe der eines 14jährigen Mädchens. Stocker beschreibt zwei Zwillingsschwestern, von denen die eine schon bei der Geburt größer war. Die Menstruation begann bei ihr nach Vollendung des ersten Lebensjahres. Sie trat ganz regelmäßig alle vier Wochen auf und dauerte drei Tage. Mit acht Jahren hatte das Kind die Größe und das Aussehen eines 12-jährigen Mädchens; sie maß 139 cm und wog 34¾ kg, während ihre Zwillingsschwester nur 121 cm hoch war und 20 kg wog. In dem Falle von Neurath handelte es sich um ein sechsjähriges Mädchen, welches an Körpergröße und Gewicht ihre achtjährige Schwester weit übertraf. Die Ossifikationsverhältnisse entsprachen ungefähr dem 10.—11. Lebensjahr. In jüngster Zeit wurde ein Fall von Wolff mitgeteilt, der ein vier Jahre und einen Monat altes Mädchen betraf. Schon bei der Geburt fiel die Größe auf. Seit dem zweiten Lebensjahr menstruiert das Kind. Es sieht wie ein siebenjähriges Mädchen aus. Das Haupthaar ist lang. Die Körperlänge beträgt 121 cm, das Körpergewicht 26 kg, die Spannweite 114,5 (also auch hier potenzierte kindliche Dimensionen). Die Intelligenz entspricht dem Alter

des Kindes. Die Mammae sind sehr gut entwickelt. Der Mons veneris ist behaart. Die Ossifikation entspricht der eines zehnjährigen Kindes. Besonders instruktiv ist der Fall von v. Haller. Bei diesem setzte die Menstruation mit zwei Jahren ein, mit acht Jahren wurde das Mädchen geschwängert, kurz nachher hörte auch das vorher exzessive Wachstum auf. Sie wurde 75 Jahre alt. Dieser Fall zeigt, daß auch beim weiblichen Geschlecht vorzeitiger Verschluß der Epiphysenfugen auftritt. Endlich zeigt der Fall von Riedel, daß auch beim weiblichen Geschlecht in manchen Fällen der primäre Hypergenitalismus nachzuweisen ist. In diesem Falle mit Menstruatio praecox (sechsjähriges Kind) hatte der Uterus die Größe desjenigen eines 17jährigen Mädchens. Es bestand ein Ovarialsarkom, nach dessen Exstirpation die Menstruation sistierte.

Therapie. Die Behandlung ist, sofern Tumoren der Keimdrüsen nachweisbar waren, bisher eine operative gewesen. In manchen Fällen war, wie in der Kasuistik angeführt wurde, der Erfolg bemerkenswert. Ob Röntgen-, Radium- oder Mesothoriumbestrahlung in solchen Fällen bereits versucht wurden, ist mir nicht bekannt. Auch in Fällen ohne nachweisbare Tumoren wäre durch Injektionen von Thorium x oder Aktinium x eine Hemmung der abnormen Keimdrüsenentwicklung und dadurch eine Beeinflussung der vorzeitigen Entwicklung des Organismus denkbar.

IV. Die Chlorose.

Der Umstand, daß der Beginn der Chlorose immer in die Pubertätszeit oder in die ihr folgende Zeit der Ausreifung des weiblichen Organismus fällt, ferner der Umstand, daß sich bei der Chlorose fast regelmäßig Störungen in der Genitalsphäre finden, verweist diese Erkrankung wenigstens zum Teil in das Kapitel der Keimdrüsen. Über die Art der Funktionsstörung hat man sich bisher noch nicht einigen können. Ich vermeide es daher, die Chlorose in eines der Kapitel des Hypo- resp. Hypergenitalismus einzureihen, sondern will ihr vorderhand eine selbständige Stellung zuweisen.

Historisches. Virchow nahm auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde eine angeborene mangelhafte Entwicklung des Gefäßsystems an, Immermann eine Schwäche der blutbildenden Organe, die teils angeboren dann meist mit Hypoplasie des Gefäßsystems einhergehe, teils erworben und vorübergehend sei. Die Krankheit trete in der Pubertät auf, weil hier besondere Anforderungen an den blutbildenden Apparat gestellt würden. v. Bunge stellte eine Störung im Eisenstoffwechsel in den Mittelpunkt der Pathogenese. Der mütterliche Organismus gebe dem kindlichen sehr große Mengen von Eisen mit. Diese würden nicht während der Schwangerschaft, sondern schon in der Zeit der Pubertät aufgespeichert, wodurch eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin auftrete. Zander sieht die Ursache der Chlorose in einer Störung der Resorption des Eisens, andere Autoren in chronischer Stuhlverstopfung, in Gastroptose durch das Tragen von Schnürmiedern etc. In Anlehnung an die Theorie Immermanns hat v. Noorden zum erstenmal eine Störung der Keimdrüsentätigkeit für das Zustandekommen der Chlorose als wesentlich erklärt. Nach v. Noorden beruht die Chlorose auf einer teils angeborenen, teils erworbenen Schwäche der blutbildenden Organe, infolge deren es in der Periode der sexuellen Reifung von den weiblichen Sexualorganen her zu Störungen in der Blutbildung kommt. Normalerweise fließen von den weiblichen Keimdrüsen Erregungen den blutbildenden Organen zu. Ausfall oder Abschwächung der inneren Sekretion des Ovariums führe zur Chlorose.

Grawitz sieht die Ursache der Chlorose in einer Störung der Regulation des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben. Diese beruhe auf fehlerhafter Funktion der Vasomotoren. Er sieht also die Chlorose als eine Neurose an.

In jüngster Zeit vertritt Morawitz auf Grund von Beobachtungen, bei denen der sonstige chlorotische Symptomenkomplex mit annähernd normalem Blutbefund einherging, die Ansicht, daß die Blutveränderung bei der Chlorose nur ein Symptom und nicht das Wesen der Krankheit darstelle; er weist auf die Häufigkeit der Schilddrüsenschwellung hin und vermutet die Ursache in einer Störung der Wechselwirkung im Blutdrüsensystem. Kottmann glaubt, daß durch eine Abschwächung der inneren Ovarialsekretion eine mangelhafte Eisenassimilation stattfindet. Endlich sei noch die Theorie von Charrin und Villemin erwähnt, daß die Chlorose eine menstruelle Autointoxikation sei. Villemin nimmt dabei an, daß das innere Sekret des Corpus luteum hämolytische Eigenschaften besitze.

Symptomatologie. Die Chlorose ist eine Erkrankung, die sehr zu Rezidiven neigt. Die erste Attacke der Chlorose setzt gewöhnlich zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr ein. Fälle von sog. tardiver Chlorose (Hajem, Rieder) sind außerordentlich selten. In neuester Zeit sind auch Fälle von infantiler Chlorose beschrieben worden (Rist, Hutinel, Stöltzner u. a.). Wegen des unsicheren Zusammenhanges mit der echten Chlorose schlägt v. Noorden für diese Fälle den Namen infantiles Chlorotoid vor. Auch die Zugehörigkeit der außerordentlich selten beim männlichen Geschlecht vorkommenden chloroseähnlichen Zustände zur echten Chlorose (z. B. Fälle von Formanoli, Ferrari, Byrom Bramwell) wird von den meisten neueren Autoren bestritten. v. Noorden und v. Jagič sind der Ansicht, daß es sich in solchen Fällen meistens um Sexualneurastheniker mit ungenügender Ernährung handle. Hereditäre Verhältnisse spielen bei der Chlorose oft eine große Rolle. Oft finden sich in derselben Familie mehrfache Erkrankungen. In seltenen Fällen wurde in derselben Familie das gleichzeitige Vorkommen von Chlorose und Präpubertätseunuchoidismus beobachtet (Tandler, v. Noorden, vergl. auch Beobachtung LI).

Die Chlorose setzt gewöhnlich mit einer Reihe subjektiver Beschwerden ein, bevor die Veränderung der Gesichtsfarbe die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Diese Symptome bestehen in leichter Ermüdbarkeit, Herzklopfen schon bei geringen körperlichen Anstrengungen, leichter Atemnot, Kopfschmerzen, Kältegefühl — besonders Neigung zu kalten Händen und Füßen — ferner ev. in Schwarzsehen, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen, Schwindel, Ohnmachten, Druck in der Magengegend, Übelkeit etc.

Die Untersuchung des Herzens ergibt in vorgeschrittenen Fällen oft leichte Verbreiterung, weiche systolische Geräusche, ferner das bekannte Nonnensausen über der Jugularis, ferner in einer großen Zahl der Fälle Pulsbeschleunigung, große Erregbarkeit der Herztätigkeit und der Vasomotoren. Ferner findet sich hochgradige Erschlaffung der Arterien (Cruraldoppelton!). Der Blutdruck ist nach den Untersuchungen von Bihler und v. Noorden immer herabgesetzt.

Die Atmung ist meist etwas beschleunigt und oberflächlich, dabei besteht Hochstand des Zwerchfells.

Was den Digestionstraktus anbelangt, so ist zu erwähnen, daß häufig eher leichte Grade von Hyperazidität bestehen. Die Obstipation ist nach v. Noorden nicht viel häufiger als bei gesunden jungen Mädchen. Der respiratorische Gaswechsel ist bei der Chlorose meist leicht gesteigert. Der Ernährungszustand ist meist kein schlechter. Untersuchungen der Kohlehydrat-Assimilationsgrenze ergaben eher eine Steigerung derselben, jedenfalls keine Herabsetzung. Nach Einnahme von 150 g Traubenzucker trat in den Untersuchungen von v. Noorden und v. Jagič niemals Glykosurie auf, abgesehen von einem Fall, der gleichzeitig deutliche Basedow-Symptome aufwies. Auch Chatin kam zum gleichen Resultat.

Ferner sei erwähnt, daß Chlorotische nicht selten eine etwas höhere Einstellung ihrer Körpertemperatur zeigen.

In nicht ganz seltenen Fällen wurden Pigmentierungen der Haut bei Chlorose gefunden.

Die Untersuchung des Harns ergibt keine abnormen Bestandteile. Auch Zersetzungsprodukte des Hämoglobins werden nicht in abnormer Menge ausgeschieden.

Ich komme nun zu der Schilderung des Blutbefundes; durch die Hämoglobinverarmung kommt es in den schweren Fällen zu einer grünlich-blassen Gesichtsfarbe, welche der Krankheit den Namen verliehen hat. Es gibt überdies auch zahlreiche Fälle, die infolge der Rötung der Wangen einen blühenden Eindruck machen. Hier deckt erst die genaue Inspektion der Schleimhäute und die genauere Blutuntersuchung den chlorotischen Blutbefund auf. Der chlorotische Blutbefund ist charakterisiert durch eine relativ sehr starke Verarmung des Blutes an Hämoglobin und eine relativ geringe Herabsetzung der Erythrocytenzahl. Hämoglobinmengen um 50% sind sehr häufig, solche bis zu 30% nicht selten. Bei hochgradiger Hämoglobinverarmung findet sich auch mehr oder weniger deutliche Poikilocytose, ferner treten vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen auf. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist in den leichteren Formen normal oder nur um wenige Prozent herabgesetzt, nur in den schweren Formen kommen bisweilen Erniedrigungen bis zu 60% vor. In den schweren Fällen ist das spezifische Gewicht des Blutes stark herabgesetzt, hingegen das des Serums kaum wesentlich verändert. Was die weißen Blutkörperchen anbelangt, so findet sich meist eine geringgradige relative Mononukleose.

In neuester Zeit wurde, wie schon eingangs erwähnt, durch Morawitz die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß in nicht seltenen Fällen, die den sonstigen Symptomenkomplex der Chlorose darbieten, das Blut normal oder nahezu normal gefunden werden kann. Schon Laache hatte solche Fälle beschrieben, auch bei O. Naegeli und Grawitz finden sich mehrere Angaben, neuerdings sind von Seiler, Groag, Dubnikoff u. a. solche Fälle beschrieben worden. Handmann fand sogar unter 44 Fällen 23 mit normalem Blutbefund.

Sehr bemerkenswert ist ferner, daß die bisherigen Untersuchungen über die Blutmenge der Chlorotischen eine Plethora ergaben. Während nach den Untersuchungen von Smith die Gesamtblutmenge beim normalen Individuum ca. 5% des gesamten Körpergewichtes beträgt, fand derselbe Autor bei Chlorosen mit 29—50% Hämoglobin die Blutmenge zwischen 7,5 und 14,3%. Je niedriger der Hämoglobingehalt, desto größer war gewöhnlich die Blutmenge. Mit anderen Methoden kamen Plesch und Oerum zu dem gleichen Resultat. Bemerkenswert ist ferner, daß Smith und Plesch bei der perniziösen Anämie subnormale Werte fanden.

In Zusammenhang damit wird es gut sein, an dieser Stelle die Veränderungen im Wasserstoffwechsel, die man bei Chlorotischen beobachtete, zu erwähnen. v. Romberg, v. Noorden, Rethers beobachteten häufig bei Chlorotischen Neigung zur Wasserretention, andererseits sieht man unter der Eisentherapie sich oft rasch Gewichtsverluste unter ziemlicher Polyurie einstellen. Wie schon früher erwähnt, werden im Harn bei Chlorose Abbauprodukte des Hämoglobins nicht in vermehrter Menge ausgeschieden. Daher läßt sich eine gesteigerte Zerstörung von Blutfarbstoff als Ursache der Hämoglobinverarmung ausschließen.

Die Schilddrüse zeigt gar nicht so selten eine Anschwellung. Giudiceandrea, Archangeli und Pastianelli fanden sie in der Hälfte der Fälle. Handmann fand sie unter 44 Fällen 24mal, darunter 3mal mit deutlicheren

Basedowschen Symptomen. v. Noorden und v. Jagič berichten über einen interessanten Fall, bei dem die Entwicklung der Bleichsucht mit Anschwellung der Schilddrüse einherging und bei einem Rezidiv sogar zu einem einige Tage währenden akuten Basedow führte. Da sich die Angaben über die Beteiligung der Schilddrüse in so überraschender Weise mehrten (wohl seitdem man mehr darauf achtet), so muß man sich fragen, ob nicht die von Fr. v. Müller geschilderte Pseudochlorose mit der echten Chlorose in näherer Beziehung steht. v. Müller gab an, daß sich in kropfreichen Gegenden nicht selten blasse, leicht ermüdbare Mädchen mit abnorm erregbarer Herzaktion finden, bei denen später Basedowsche Erscheinungen deutlicher hervortreten.

Ich komme nun endlich zu der Schilderung der Veränderungen am Genitale, um an sie gleich einige Bemerkungen über die Pathogenese der Krankheit anzuschließen. Ich will dabei jene Veränderungen, die auf eine Funktionsstörung der Generationsdrüse und die, welche auf eine solche der interstitiellen Drüse hinweisen, zu trennen versuchen.

Entwicklungshemmungen am Genitale Chlorotischer finden sich nicht selten. Mangelhafte Entwicklung des äußeren Genitales, wenig vorspringender Mons veneris, flache Nates, schmale Labia majora, wodurch Schamlippen und Klitoris frei gelassen werden. ev. enge Scheide, mangelhafte Entwicklung des Uterus, der Brüste etc. werden bisweilen beobachtet. Die statistischen Erhebungen von Stieda, von H. W. Freund und v. Noorden ergeben, daß ein relativ großer Prozentsatz der Chlorotischen solche Entwicklungsanomalien mehr oder weniger ausgesprochen zeigen. Es gibt aber zweifellos eine nicht unbeträchtliche Zahl von Chlorotischen, bei denen das Genitale normal entwickelt ist. Als besonders bemerkenswert möchte ich hervorheben, daß die Behaarung am Genitale, am Mons veneris und in den Achselhöhlen gewöhnlich dem Alter entsprechend entwickelt ist und ferner, daß ein verspäteter Schluß der Epiphysenfugen und dementsprechend eunuchoide Dimensionen des Körpers bei Chlorotischen nicht zu beobachten sind. Tandler gibt im Gegenteil an, daß er bei Chlorotischen sehr häufig verfrühten Epiphysenschluß und als Resultat desselben besondere Kurzbeinigkeit beobachtet hat und daß auch das Verhalten anderer Geschlechtsmerkmale auf eine gewisse Frühreife hindeutet.

Was die Funktion der Generationsdrüse anbelangt, so beziehen sich fast alle Angaben auf die Menstruation, während sich die Ovulation begreiflicherweise der Beobachtung entzieht. Störungen in der Menstruation sind verhältnismäßig sehr häufig. Ich gebe hier nur einige Beispiele aus den vorliegenden Statistiken. Nach Stieda haben von 23 Chlorotischen nur 7 regelmäßig menstruiert. Nach Otten fanden sich unter 448 Fällen nur 186, die vor und während der Krankheit regelmäßig menstruierten. In der ersten Auflage der Monographie v. Noordens zeigen unter 173 Fällen 60,7% Abschwächung der Menstruation. In der neueren Statistik von v. Noorden und v. Jagič, die 250 Fälle umfaßt, erhöht sich diese Zahl sogar auf 77,2%. 26% der Fälle hatten überhaupt vor Eintritt der Chlorose noch nicht menstruiert. Es gibt aber auch Fälle mit völlig normaler Menstruation und ferner Fälle mit abnorm starker menstrueller Blutung. Trousseau hat schon solche Fälle als menorrhagische Chlorose beschrieben. In solchen Fällen wurden die Ovarien vergrößert gefunden und ein großer Follikelreichtum fiel auf. v. Noorden und v. Jagič kommen auf Grund ihrer Zusammenstellung zu dem Schluß, daß die Menstruation bei der Chlorose kein charakteristisches Verhalten zeigt.

Pathogenese. Wenn wir das, was ich eben über das Verhalten der Keimdrüsen und das der primären und sekundären Geschlechtscharaktere gesagt habe, überblicken, so fällt es schwer, bei der Chlorose eine Funktionsstörung der interstitiellen Drüse anzunehmen, besonders wenn wir jene Erscheinungen,

die bei den seltenen Fällen von weiblichem Eunuchoidismus geschildert wurden, zum Vergleich heranziehen. Es ist ja gar kein Zweifel, daß minderwertige Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtscharaktere bei der Chlorose vorkommt, aber in solchen Fällen handelt es sich doch meist nur um leichtere Grade und gerade die wesentlichen Ausfallserscheinungen (mangelhafte Behaarung, verzögerter Epiphysenschluß) fehlen so gut wie immer, ja im Gegenteil, die Entwicklung derselben weist sogar nach Tandlers Angaben, wie ich hier nochmals hervorheben muß, auf eine gewisse Frühreife hin. Auch das Tierexperiment hat bisher keine Stütze für die Annahme einer verminderten Tätigkeit der interstitiellen Drüse zu erbringen vermocht. Nach den Untersuchungen von Monaro, Breuer und v. Seiller führt die Exstirpation der Ovarien bei jungen, in der Entwicklung begriffenen Hunden zwar zu einem vorübergehenden, gleichmäßigen Absinken der Hämoglobinmenge und Erythrocytenzahl, niemals aber zu dem bei der Chlorose zu beobachtenden Blutbild. Wenn ich die Methode, die mich bei der Darstellung der Keimdrüsenerkrankungen leitete, nämlich überall die Symptome, die auf Funktionsausfall der interstitiellen Drüse beruhen, von den entsprechenden der Generationsdrüse zu trennen, auch hier zur Anwendung bringe, so kann ich höchstens eine geringe Verstärkung der Funktion der interstitiellen Drüse annehmen; es ist aber von vornherein unwahrscheinlich, daß diese im Mittelpunkt der Pathogenese steht. Es bleibt uns dann nur übrig, zum Follikelapparat unsere Zuflucht zu nehmen. Ich glaube nun, daß hier eine Hypothese möglich ist, die wenigstens den Vorteil hat, mit keiner der bekannten Tatsachen im Widerspruch zu stehen. Das Verhalten der Menstruation bietet, wie ich nochmal wiederholen muß, bei der Chlorose nichts Charakteristisches. Wir finden in der Mehrzahl der Fälle Abschwächung des menstruellen Prozesses, aber auch normalen Ablauf oder wesentliche Verstärkung. Nun sagt uns die Menstruation aber nichts aus über das Verhalten der Ovulation. Wir wissen nur, daß es keine Menstruation ohne Ovulation gibt. Es ist aber bekannt, daß die Ovulation unter Umständen auch ohne Menstruation weiter fortgeht, und es scheint mir der Annahme nichts im Wege zu stehen, daß sie unter Umständen sogar in verstärkter oder überstürzter Weise vor sich gehen kann. Die Annahme einer überstürzten Ovulation bei der Chlorose ist überdies, wenn sie auch verlockend erscheint, nicht unbedingt notwendig. Es scheint mir die Annahme zu genügen, daß die gewaltigen Umwälzungen, welche im weiblichen Organismus zur Zeit der Pubertät resp. mit dem Einsetzen einer stärkeren Tätigkeit des Follikelapparates vor sich gehen, bei nicht kräftigen Individuen zu einer vorübergehenden oder länger dauernden Erschöpfung des Organismus führen. Wir haben bei der Besprechung der Physiologie des Keimdrüsenapparates gesehen, daß die Reifung des Follikels in der prämenstruellen Periode zu einer erhöhten Vitalität des ganzen Organismus führt. Es gehen hier also vom Follikelapparat Impulse aus, die alle Organe und besonders auch das ganze Blutdrüsensystem zu erhöhter Tätigkeit anspornen. Wäre es nicht denkbar, daß bei einem disponiertem Individuum, bei dem diese Impulse vielleicht durch überstürzte Ovulation noch gesteigert sind, eine Erschöpfung eintritt?

Ich will nun versuchen auf Grund dieser Annahme den Symptomenkomplex der Chlorose zu analysieren. Betrachten wir zuerst die Genitalstörung. Die Annahme einer gesteigerten Ovulationstätigkeit scheint mir mit dem verschiedenen Verhalten der Menstruation nicht in Widerspruch zu stehen. Einerseits erklärt sie die Fälle von verstärkter menstrueller Blutung, andererseits kann man sich leicht vorstellen, daß ein schwächlicher Organismus auf den jedesmaligen Impuls des heranwachsenden Follikels nach einiger Zeit nicht mehr oder ev. von vornherein nicht mit den entsprechenden Veränderungen

der Uterusschleimhaut reagiert. Es ist deshalb durchaus nicht notwendig, daran zu denken, daß das innere Sekret des Corpus luteum normalerweise durch die Menstruation zur Ausscheidung gelangt und daß mit dem Ausbleiben der Menstruation bei fortschreitender Ovulation eine Autointoxikation eintritt (Villemin). Dann müßten wir ja in jedem Fall von Amenorrhöe eine Chlorose haben und die Fälle von Chlorose mit exzessiver Blutung wären erst gar nicht erklärlich [1]). Eine verstärkte Tätigkeit des Follikelapparates wird auch eine gewisse fördernde Wirkung auf die Funktion der interstitiellen Drüse ausüben und so erklären sich ungezwungen die Symptome der Frühreife, die man in manchen Fällen von Chlorose beobachtet.

Durch meine Annahme scheint auch ein von Hastings Gilford beobachteter Fall von kindlichem Riesenwuchs mit sexueller Frühreife und Chlorose nicht unerklärlich. Der Autor hatte diesen Fall zwischen dessen 2. und 18. Lebensjahr in Beobachtung. Die Menstruation begann mit 13 Monaten und kam von da an in unregelmäßigen Intervallen bis zum 8. Lebensjahr; von da an wurde sie regelmäßiger. Mit der Menstruation im 13. Monat setzte auch ein rapides Wachstum ein; mit 3½ Jahren war das Kind schon 146 cm hoch und 41½ kg schwer. Das Röntgenogramm der Hand entsprach damals dem eines 8jährigen Mädchens, die sexuelle Entwicklung der einer 13—14jährigen. Die Intelligenz war etwas zurückgeblieben. Vom 6.—12. Jahr war das Mädchen wegen immer wieder rezidivierender Chlorose in Behandlung. Von da an trat Genesung ein.

Wir haben ferner gesehen, daß in der prämenstruellen Periode die Tätigkeit anderer Blutdrüsen gesteigert wird, es wäre also bei der Chlorose entweder eine Steigerung der Blutdrüsentätigkeit oder bei jenen, deren Tätigkeit am meisten in Anspruch genommen wird, ev. eine Erschöpfung zu erwarten. Sehr bedeutungsvoll scheint mir in dieser Beziehung das Verhalten der Schilddrüse. Ich verweise auf die bei der Symptomatologie geschilderten Befunde von Schilddrüsenschwellung und die Häufigkeit leichterer Basedowscher Symptome. Von diesem Gesichtspunkt wäre es sogar verständlich, daß eine neuerliche Attacke von Chlorose, die vielleicht mit dem Heranreifen eines Follikels zusammenfällt, bei entsprechender Disposition zu vorübergehenden Basedowschen Symptomen führt (siehe den Fall von v. Noorden und v. Jagić).

Eine zweite Blutdrüse, deren Tätigkeit mir hier sehr bedeutungsvoll zu sein scheint, ist das chromaffine Gewebe. Wir haben gesehen, daß in der prämenstruellen Periode unter normalen Verhältnissen eine Steigerung des Blutdruckes eintritt und haben die Vermutung ausgesprochen, daß von dem reifenden Follikel aus Impulse ausgehen, die die Tätigkeit des chromaffinen Gewebes steigern und den Gefäßtonus erhöhen.

Gerade an diesem Organ könnte es verhältnismäßig rasch zur Erschöpfung und dadurch zu einer Beeinflussung des vasomotorischen Systems im Sinne einer reizbaren Schwäche kommen. Die Erschlaffung der Arterien gehört ebenso wie der niedere Blutdruck zu den konstantesten Symptomen der Chlorose. Man könnte noch weitergehen und die Blutveränderungen bei der Chlorose von diesem Gesichtspunkt aus wenigstens teilweise zu erklären versuchen. Erhöhter Tonus der Gefäße führt zu Hyperglobulie durch Austritt von Plasma in die Gewebe. (Ich verweise auf die Ausführungen bei der Tetanie und auf die über die Bedeutung des chromaffinen Gewebes für die Blutdruckregulierung und Blutdruckverteilung.) Es ist daher zu erwarten, daß bei herabgesetztem Gefäßtonus die Blutmenge zunimmt; da das Blut dadurch ärmer an Erythrocyten wird, so ist anzunehmen, daß vom erythropoetischen System aus mehr

[1]) Die Annahme von Villemin beruht überdies auf der unrichtigen Voraussetzung, daß bei der Chlorose ein gesteigerter Blutzerfall stattfindet.

Erythrocyten, die zunächst hämoglobinärmer sind, in die Blutbahn abgegeben werden. Genau diese Verhältnisse finden wir bei der Chlorose: vermehrte Blutmenge, leicht verminderte Erythrocytenzahl, stärker verminderte Hämoglobinmenge. Bei einer Anzahl von Fällen kann die Funktionsbreite des Knochenmarks zu dieser Regulation vollkommen ausreichen, bei anderen käme es nach dieser Anschauung bald zur Erschöpfung und damit zu höheren Graden der Hämoglobinverarmung. Es ist überdies möglich, daß daneben noch direkte Impulse vom Follikelapparat zum Knochenmark gehen und bei gesteigerter Tätigkeit des ersteren die Erschöpfung des letzteren begünstigen. Da es sich bei dieser Annahme nur um eine Erschöpfung durch zu große Inanspruchnahme handelt, so wäre verständlich, daß man bei den wenigen bisher vorliegenden Autopsien von Chlorosen das Knochenmark normal gefunden hat (Birch-Hirschfeld, Grawitz). Auf eine Minderwertigkeit des chromaffinen Gewebes weisen vielleicht noch einige andere Symptome der Chlorose hin, so die leichte Mononukleose, die nicht seltenen Pigmentierungen und indirekt die von allen Untersuchern bisher beobachtete hohe Kohlehydrat-Toleranz. Untersuchungen des Blutzuckers liegen noch nicht vor. Jedenfalls wäre es nicht unverständlich, warum sich die Chlorose gerade bei Individuen mit Hypoplasie des Gefäßsystems, die bekanntlich immer mit Hypoplasie des chromaffinen Gewebes einhergeht, findet; die Bestätigung dieser Anschauung wäre ein Beispiel für den glänzenden Scharfblick des Altmeisters Virchow.

Diese Hypothese scheint mir auch zu erklären, warum die Chlorose fast ausschließlich das weibliche Geschlecht trifft. Würden wir eine Insuffizienz der interstitiellen Drüse annehmen, so wäre es schlechtweg unverständlich, warum man beim Eunuchoidismus, bei dem die Insuffizienzsymptome in markanter Weise hervortreten, keine Chlorose antrifft. Die interstitielle Drüse hat bei beiden Geschlechtern eine gleiche Funktion, der Follikelapparat ist etwas für das Weib Spezifisches. Die Umwälzungen, die im weiblichen Körper zur Zeit der Reife vor sich gehen, sind andersartig und viel gewaltiger als beim Mann.

Die experimentelle Grundlage für diese Anschauung ist erst zu schaffen. Ob die Implantation in starker Ovulation begriffener Ovarien bei jungen Tieren ein der Chlorose ähnliches Bild zu erzeugen imstande ist, ist allerdings fraglich; ebenso ist die Kastration, die nach der vorgetragenen Anschauung bei chlorotischen Mädchen die Chlorose in kurzer Zeit zum Stillstand bringen müßte, natürlich nicht anwendbar. Hingegen muß man in Erwägung ziehen, ob nicht ganz vorsichtige Röntgenbestrahlung der Ovarien günstig auf den chlorotischen Prozeß einwirkt[1]). Vielleicht gibt die vorgetragene Anschauung auch den Schlüssel zum Verständnis der Eisentherapie ab. Bekanntlich hat das Eisen eine nahezu spezifische Wirkung bei der Chlorose, während es bei anderen anämischen Prozessen meist versagt. Morawitz hat daraus geschlossen, daß das Eisen überhaupt nicht im Knochenmark, sondern irgendwo anders angreift. Von dem hier vorgetragenen Standpunkt aus wäre zu untersuchen, ob

---

[1]) Ich möchte bei dieser Gelegenheit auf die in neuerer Zeit geäußerten Anschauungen über die Ursache der Uterusblutungen hinweisen. Pankow hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß die Metritis und Endometritis chronica nicht die Ursache der profusen menstruellen Blutungen sein könne. Die chronische Entzündung kann wohl mit profuser Blutung verbunden sein, bedingt sie aber nicht. Pankow sucht die Ursache vielmehr in einer verschiedenen Funktionsgröße der Ovarien, bedingt durch „Störungen in den Wechselbeziehungen der Blutdrüsen zueinander“. Vielleicht genügt die Annahme einer fehlerhaften oder gesteigerten Ovulation, da man die klimakterischen Blutungen durch Röntgenbestrahlung, die den Ovulationsprozeß einschränken, günstig beeinflußt hat (Döderlein).

durch große Eisengaben nicht die Ovulation oder die Abgabe von Hormonen gehemmt wird. Allerdings scheint mir ein solcher spezifischer Einfluß des Eisens auf die Ovarien gar nicht notwendig. Der Unterschied der Chlorose gegenüber den Anämien besteht darin, daß das Knochenmark bei ersterer nicht erkrankt ist, sondern nur gegenüber den erhöhten Anforderungen versagt, wobei die Bildung der roten Blutkörperchen weniger als die des Hämoglobins betroffen ist. Es wäre daher wohl verständlich, daß bei Chlorose reichliche Eisenzufuhr besser wirkt wie bei den Anämien. Mit dem Steigen des Hämoglobingehaltes könnte dann ein günstiger Einfluß auf den gesamten Organismus und indirekt auf die Keimdrüsen ausgeübt werden.

Anhang. Die Osteomalazie.

Anhangsweise mögen hier einige Bemerkungen über die Beziehung zwischen Osteomalazie und Blutdrüsen Platz finden. Es gibt zweifellos eine Anzahl teilweise gewichtiger Tatsachen, die auf eine Beteiligung des Blutdrüsensystems an der Entwicklung des osteomalazischen Prozesses hinweisen; die wichtigsten dieser Beobachtungen sind folgende:

1. Die Osteomalacie tritt fast ausschließlich bei Frauen und zwar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle während der Gravidität auf.

2. Die Kastration führt sehr oft zu rascher Ausheilung resp. wenigstens zu bedeutender Besserung des osteomalazischen Prozesses (Fehling). Auch nach der Geburt oder nach künstlich eingeleiteter Frühgeburt pflegt die Osteomalazie auszuheilen oder sich zu bessern, um ev. bei neuerlicher Gravidität zu rezidivieren.

3. Die heilende oder bessernde Wirkung der Kastration kann in solchen Fällen auch eintreten, ohne daß die Schwangerschaft unterbrochen wird (Fälle von Cramer, Walcher, Cristofoletti).

4. Häufig finden sich bei der Osteomalazie Symptome, die auf eine Mitbeteiligung anderer Blutdrüsen hinweisen. So ist z. B. die Osteomalazie nicht selten mit Morbus Basedowi kompliziert (Latzko) oder mit Basedow und Tetanie (Köppen, v. Recklinghausen). Möbius berichtet über einen Fall von Basedow, der später in Myxödem überging und puerperale Osteomalazie akquirierte. Ferner findet sich bei Osteomalazie sehr häufig, ja vielleicht regelmäßig Hyperplasie der Epithelkörperchen (Erdheim, Strada u. a.). Diese Hyperplasie der Epithelkörperchen pflegt bei seniler Osteoporose nicht vorzukommen.

5. Bei der Osteomalazie ist die glykosurische Wirkung des Adrenalins und anscheinend auch seine Wirkung auf Herz und Gefäße auffallend gering (Cristofoletti, siehe auch Reinhardt, Merletti, v. Neusser, Engländer u. a.). Dies gilt auch für die Osteomalazie bei der Gravidität, während sonst bei der Gravidität die Wirkung des Adrenalins besonders stark ist. Ferner haben länger fortgesetzte Injektionen von Adrenalin in manchen Fällen von Osteomalazie einen günstigen Einfluß (Rossi). Cristofoletti stellt 47 Fälle von Osteomalazie zusammen, die mit Adrenalin behandelt wurden. Darunter waren 11 gravide und 35 nichtgravide Frauen. Von den graviden Frauen wurden ca. 45% geheilt und ca. 18% gebessert. Von den nichtgraviden wurden ca. 17% geheilt und 40% gebessert.

6. In einigen Fällen von Osteomalazie trat nach Injektion von Pituitrinum infundibulare Besserung ein (Bondi, Pál). In neuester Zeit berichtet Pál über ausgezeichnete Beeinflussung der Osteomalazie durch Injektionen von Pituitrinum glandulare bei zwei Fällen.

Es werden drei Formen der Osteomalazie unterschieden: Die puerperale Form, die bei weitem am häufigsten ist. Die rheumatische Form, die selten ist, meist nicht sehr schwer verläuft und auch bei Frauen ohne vorausgegangene Geburt vorkommt. Sie wurde auch bei Männern beobachtet. Endlich die senile Form.

Bezüglich des Knochenprozesses bei der Osteomalazie bestehen verschiedene Ansichten. Die einen Autoren legen den Hauptwert auf die Entkalkung fertigen Knochens, die anderen auf die Apposition besonders kalkarmen Knochens. Ebenso sind die Ansichten geteilt, ob die Rachitis und die Osteomalazie zwei verschiedene Krankheitsprozesse sind oder ein und denselben Krankheitprozeß darstellen, der bei Entwicklung in der Jugend zu Rachitis und bei Entwicklung im bereits vollausgebildeten Organismus zur Osteomalazie führt. Cristofoletti hebt unter den Tatsachen, die gegen die unitaristische Lehre sprechen, neben grobanatomischen Unterschieden besonders hervor: Das endemische Auftreten der Osteomalazie, das von der Verbreitung der Rachitis unabhängig ist, das Vorkommen beim Erwachsenen und endlich das Kardinalsymptom der Osteomalazie, den Schmerz, der bei der Rachitis fehlt. Es scheint mir auch die Tatsache bemerkenswert, daß die Osteomalazie meistens Personen befällt, die in der Jugend nicht rachitisch waren.

Die Untersuchungen des Kalkstoffwechsels ergaben bei der Osteomalazie wie zu erwarten war, tiefe Störungen. Fast regelmäßig findet sich negative Kalkbilanz. Besonders ist die Kalkausscheidung durch den Darm gesteigert. Daß dabei auch der Phosphor in vermehrter Menge in den Fäzes ausgeschieden wird, ist nichts für die Osteomalazie Charakteristisches, da der Kalk den Phosphor mit sich reißt. Der Kalkgehalt des Blutes wurde bei der Osteomalazie etwas erhöht gefunden (Capellani). Eine gewisse Beziehung zwischen Gravidität und Osteomalazie kann man darin sehen, daß die normalerweise während der Gravidität sich bildenden Osteophyten sehr kalkarm sind.

Von den Hypothesen, die über die Pathogenese der Osteomalazie vorliegen, erwähne ich nur diejenigen, welche sich auf die Blutdrüsen beziehen. Die Annahme einer spezifischen thyreogenen Störung läßt sich nicht aufrecht erhalten, ebensowenig wie die Anschauung, die Kropfbildung und Osteomalazie in kausalen Zusammenhang zu bringen. Bossi sah unter 34 Fällen von Osteomalazie keinen einzigen mit Kropfbildung. Auch über die Annahme einer primären Funktionsstörung des chromaffinen Gewebes kann ich wohl hinweggehen. Am meisten Vertreter hat die Keimdrüsenhypothese gefunden. Durch die günstigen Erfolge der Kastration wurde Fehling veranlaßt, die Ursache der Osteomalazie in einer Überfunktion der Ovarien zu sehen. Cristofoletti modifizierte diese Hypothese dahin, daß bei der Osteomalazie die innersekretorische Funktion des Ovariums während der Gravidität weiter bestünde, dies führe zu einer Unterfunktion des chromaffinen Gewebes.

Für eine besondere Funktionssteigerung der interstitiellen Drüse ließe sich der Befund Wallarts heranziehen, daß die Zwischensubstanz bei der Osteomalazie besonders stark ausgebildet ist. Die Behauptung Siegerts und M. B. Schmidts, daß Infantilismus und Osteomalazie zusammengehören, wird schon dadurch wenig plausibel. Da aber auch bei normalen Schwangerschaften die interstitielle Drüse sich stärker entwickelt, so ist es fraglich, ob wir den Befund Wallarts sehr hoch einschätzen dürfen, obwohl ich sonst nichts gegen ihn vorbringen kann.

Der Unterfunktion des chromaffinen Gewebes möchte ich eine so große Bedeutung nicht zuerkennen, wie Cristofoletti es tut. Als Zeichen derselben führt Cristofoletti an: die Hypereosinophilie, das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie und eventuell vorhandene Pigmentierungen. Warum finden wir

aber dann beim Morbus Addisoni niemals osteomalazische Erscheinungen? Die Kombination von Unterfunktion des chromaffinen Gewebes mit Gravidität kann doch wohl auch nicht so bedeutungsvoll sein, denn schließlich gibt es auch Fälle von Osteomalazie ohne Gravidität. Überdies sind die Beziehungen des chromaffinen Gewebes zum Kalkstoffwechsel noch recht fraglich.

Über ein Weiterbestehen der Ovulation während der Gravidität bei Osteomalazischen liegen meines Wissens noch keine Befunde vor. Immerhin ist die Annahme einer Überfunktion der Ovarien bisher die einzige, die wirklich durch zahlreiche und gute Beobachtungen gestützt werden kann. Es scheint allerdings befremdend, daß sowohl die Kastration wie die normale oder künstlich eingeleitete Geburt den osteomalazischen Prozeß in gleicher Weise günstig beeinflußt. Man könnte aber mit Halban annehmen, daß die Tätigkeit des Ovariums und die des Chorionepithels sich summieren und es daher genügt, einen dieser Faktoren einzuschränken. Auch die Hyperplasie der Epithelkörperchen ist vielleicht durch diese Annahme einer Erklärung zugänglich. Schon während der normalen Gravidität werden erhöhte Anforderungen an die Epithelkörperchen gestellt, noch größere Anforderungen könnten ev. zu Hyperplasie führen (vergl. das Kapitel über die Epithelkörperchen).

Die Beobachtungen Páls, daß Vorderlappenextrakte der Hypophyse die Osteomalazie günstig beeinflussen, lenken die Aufmerksamkeit auf die Hypophyse. Vielleicht bleibt bei der Osteomalazie die Schwangerschaftshyperplasie des Vorderlappens aus. Alles das sind bis heute Hypothesen, da zwischen den geschilderten oder supponierten Veränderungen in der Funktion der Blutdrüsen und der so tiefgreifenden Störung im Knochensystem noch eine weite Kluft gähnt.

In einer eingehenden monographischen Bearbeitung der Osteomalazie und Rachitis hat G. Pommer die Anschauung vertreten, daß beide Krankheiten auf eine Erkrankung des Zentralnervensymptoms beruhen. Bei den innigen Beziehungen zwischen Nervensystem und Funktion des Blutdrüsensystem scheint mir diese Annahme einer größeren Beachtung wert, als sie bisher gefunden hat.

XI. Kapitel.

Pluriglanduläre Erkrankungen.

Die multiple Blutdrüsensklerose. — Der Riesenwuchs.

Es ist im ersten Kapitel bereits ausführlich darauf hingewiesen worden, daß in jüngster Zeit besonders in der französischen Literatur immer mehr die Tendenz zutage tritt, die einzelnen Blutdrüsenerkrankungen als pluriglanduläre Erkrankungen aufzufassen. Die Zahl der Mitteilungen über solche pluriglanduläre Erkrankungen ist im steten Wachsen begriffen. Ich habe bereits meinen Standpunkt dahin präzisiert, daß ich diese Richtung für verfehlt halte. Sie muß zur Folge haben, daß die einzelnen typischen Krankheitsbilder immer mehr verwischt werden und daß das mühsam Errungene in der allgemeinen Verwirrung wieder verloren geht. Um meinen Gesichtspunkt in dieser Frage darzulegen, möchte ich noch einmal kurz rekapitulieren, was ich im ersten Kapitel über die physiologischen und pathologischen Korrelationen ausgeführt habe. Die Erkrankung einer Blutdrüse hat regelmäßig Funktionsstörungen in anderen Blutdrüsen zur Folge, die eventuell wieder behoben werden können, wenn die primär erkrankte Drüse gesundet oder wenn z. B. ihr Ausfall durch die Therapie gedeckt wird (physiologische Korrelationen). Unter pathologischer Korrelation bezeichnete ich die Erscheinung, daß die Erkrankung, die eine Blutdrüse ergriffen hat, häufig im weiteren Verlaufe auf andere Glieder des Blutdrüsensystems übergreift. Auch hier läßt sich in der Mehrzahl der Fälle feststellen, welche Blutdrüse zuerst ergriffen wurde; meistens steht aber die Erkrankung dieser Blutdrüse so sehr im Vordergrund, daß ich auch in solchen Fällen die Bezeichnung pluriglanduläre Erkrankung lieber vermeiden möchte. Ich halte es vielmehr für richtiger, diese Bezeichnung für jene Fälle zu reservieren, bei denen aus dem klinischen Bild geschlossen werden muß, daß ein Krankheitsprozeß das ganze oder wenigstens einen großen Teil des Blutdrüsensystems nahezu gleichzeitig erfaßt. Als eine solche pluriglanduläre Erkrankung — κατ᾽ ἐξοχήν — muß die multiple Blutdrüsensklerose bezeichnet werden. In solchen Fällen haben wir es mit generalisierten Ausfallserscheinungen von seiten des Blutdrüsensystems zu tun.

Die Frage, ob es das Gegenstück hierzu gibt, d. h. ob eine generalisierte Hyperplasie des Blutdrüsensystems mit entsprechenden Erscheinungen gesteigerter Funktion vorkommt, scheint mir bisher noch nicht spruchreif. Es ist ja gar kein Zweifel, daß sich der Akromegalie nicht selten hyperplastische Veränderungen der Schilddrüse und der Nebennierenrinde hinzugesellen. Allein an der Diagnose Akromegalie wird man deshalb nie zu zweifeln brauchen. So sehr beherrschen die Symptome von seiten der Hypophyse das Bild. Die einzige Erkrankung, die vielleicht hierher gehört, ist der Riesenwuchs. Ich werde später ausführlich darlegen, daß ich den Riesenwuchs nicht als eine bloße Akro-

megalie des Kindesalters, wie dies Launois und Roy behaupten, auffassen kann. Die enorm gesteigerte Wachstumstendenz des ganzen Körpers scheint mir vielmehr auf eine Potenzierung des ganzen Blutdrüsensystems hinzudeuten, die meist von einer raschen Erschöpfung gefolgt wird, wobei einzelne Blutdrüsen schon viel früher als andere, ja vielleicht wie z. B. die Keimdrüsen ganz im Beginn der Erkrankung Zeichen des Verfalls zeigen resp. in der Entwicklung zurückbleiben. Eine Seite des Problems scheint mir bisher nicht geklärt, nämlich die, ob wir die Ursache dieser gesteigerten Wachstumstendenz allein in dieser Potenzierung des Blutdrüsensystems sehen dürfen oder ob nicht von vornherein eine abnorme Anlage des gesamten Organismus einschließlich des Blutdrüsensystems angenommen werden muß. Vorderhand scheint mir die Einteilung des Riesenwuchses unter die pluriglandulären Erkrankungen am zweckmäßigsten.

Die multiple Blutdrüsensklerose.

Historisches. Ein Teil der Fälle, die ich unter diesem Namen zusammenfasse, geht in der Literatur unter sehr verschiedenen Namen. Es ist schon bei der Besprechung des Späteunuchoidismus darauf hingewiesen worden, daß die Fälle von multipler Blutdrüsensklerose alle mit mehr oder weniger deutlichen Symptomen des Späteunuchoidismus einhergehen, daß aber diese Symptome nur eine Teilerscheinung des der multiplen Blutdrüsensklerose zukommenden viel symptomenreicheren Krankheitsbildes darstellen. In der französischen Literatur ist eine einheitliche Auffassung dieses Krankheitsbildes bisher nicht durchgedrungen. Gandy beschrieb einen Teil der von mir hier eingereihten Fälle als infantilisme réversif ou tardif und sieht in der Erkrankung der Schilddrüse das wichtigste ätiologische Moment. Cordier und Rebattu stellen die Keimdrüsen in den Mittelpunkt der Pathogenese und unterscheiden zwischen Dysorchidie und Dysorchidie + Dysthyreoidie. Einen wesentlichen Fortschritt bedeuten die Arbeiten von Claude und Gougerot, die 1907 dieses Krankheitsbild unter dem Namen insuffisance pluriglandulaire endocrinienne beschrieben. Claude und Gougerot gehen aber meiner Ansicht nach in der letzten Zeit viel zu weit, indem sie und besonders auch spätere französische Autoren Fälle hier einreihen, deren Stellung mir ganz unsicher zu sein scheint. Ich bin darauf schon im ersten Kapitel ausführlich eingegangen. Ich habe dann unter dem Namen der multiplen Blutdrüsensklerose jene Fälle zusammengefaßt, bei denen eine primäre gleichzeitige oder nahezu gleichzeitige Erkrankung mehrerer Blutdrüsen vorliegt, Fälle, deren pathologisch-anatomisches Korrelat wir nach den vorliegenden Autopsien in einer entzündlichen Skerose und Atrophie der Blutdrüsen erblicken müssen.

Es gibt natürlich auch typische Fälle von spontanem Myxödem oder Morbus Addisoni, die ebenfalls auf entzündlicher Sklerose der betreffenden Blutdrüse beruhen. Wir sind aber meist imstande, diese Krankheitsbilder scharf zu differenzieren. Bei den gleich mitzuteilenden Fällen liegt aber ein Symptomenkomplex vor, der schon in vivo gestattet, die Diagnose auf eine mehr oder weniger generalisierte Sklerose der Blutdrüsen zu stellen, und es ist daher sicher berechtigt, diese Krankheitsform als eine besondere herauszuheben.

Begriffsbestimmung. Als multiple Blutdrüsensklerose bezeichne ich jenes Krankheitsbild, das dadurch zustande kommt, daß ein wahrscheinlich infektiöser meist noch nicht näher definierbarer Krankheitsprozeß mehrere Blutdrüsen gleichzeitig ergreift, zu hochgradiger sklerotischer Atrophie und dadurch zu Ausfallserscheinungen von seiten derselben führt. Meist werden Schild-

drüse, Keimdrüsen, Hypophyse und Nebennieren ergriffen. Dementsprechend finden sich mehr oder weniger ausgesprochen die Erscheinungen der Hypothyreose, des Späteunuchoidismus und der hypophysären Insuffizienz, kombiniert mit einem addisonähnlichen Syndrom (Hypotonie, Pigmentierungen usw.). Besonders hervorzuheben ist eine sich unaufhaltsam zu hohen Graden entwickelnde Kachexie.

Kasuistik. Von den in der Literatur mitgeteilten Fällen möchte ich die folgenden zur multiplen Blutdrüsensklerose rechnen. Ich muß allerdings betonen, daß einige von den hier angeführten Fällen nicht genau genug beschrieben sind, so daß ihre Zugehörigkeit nicht ganz sicher ist.

Beobachtung von Rumpel. 36jähriger Mann. Große Schwäche, Hand- und Fußrücken dick und gedunsen, ausgesprochene Kachexie und bedeutende Anämie, Haut trocken, Gedächtnisschwäche, häufiges Frösteln, Temperatur abnorm tief, Penis normal groß, Skrotum sehr klein, Hoden stark atrophisch aber noch empfindlich. Kremasterreflexe abgeschwächt, Libido fehlt. Haare in den Achselhöhlen, an der Peniswurzel usw. spärlich, auch Haupthaar schütter, subkutanes Fettgewebe besonders am Mons veneris vermehrt, Polyurie und Polydipsie, mit 24 Jahren Gonorrhöe. Beginn der Erkrankung im 30. Lebensjahr mit allmählichem Erlöschen des Geschlechtstriebes, mit Dickerwerden der Haut des Hand- und Fußrückens, Abnahme des Gedächtnisses, Haarausfall usw. Schilddrüsentherapie erfolglos, keine Autopsie.

Beobachtung von Ponfick. 47jähriger Mann, Schuster, seit dem 23. Jahr verheiratet, hat sechs Kinder. Seit dem 32. Jahr allmähliches Vollerwerden des Gesichts, Arbeitsfähigkeit nimmt ab, die Wangen werden gedunsen, die Lippen wulstig, die Haut starr und wachsbleich, das Kopfhaar wird schütter, der Backenbart fällt völlig aus. Auch der Schnurrbart wird schütter. Mimik träge, Sprache skandierend, Gehör herabgesetzt, Haut leicht zyanotisch verfärbt, schuppend, die Behaarung des Stamms und der Extremitäten nimmt stark ab, am Genitale fehlen die Haare fast vollständig. Hämoglobin 55 %. Durch Thyreoidinmedikation wesentliche Besserung, Körpergewichtsabnahme 8 kg, Hämoglobin steigt auf 75 %. Trotz Fortsetzung der Threoidinbehandlung später wieder stärkeres Gedunsensein des Gesichts, Durchfälle, Hämoglobin sinkt wieder ab, Gehör wird schlechter (Sklerose des Mittelohrs), Körpergewicht sinkt weiter ab, obwohl kein Thyreoidin mehr gegeben wird. Exitus an Pneumonie. Thyreoidea 10,2 g, also nur ein Drittel des normalen Gewichts. Der Isthmus und die angrenzenden Partien aber gut erhalten, zeigen vollkommen funktionsfähiges Gewebe. Periarteriitis haemorrhagica. Nebennieren allgemein verdünnt, Rinde etwas verschmälert. Hypophyse: in der Sella turcica ein großes Cavum, der Hinterlappen gut erhalten. Der Hypophysenstiel zieht durch das Cavum (Hydrops ex vacuo), Dura mit der Unterlage fest verwachsen. Verödung des Drüsenlappens. Schwielige Verdichtung in dem erhaltenen Teil. Starrheit der Fasermassen.

Beobachtung von Gouilloud. 37jährige Frau, Mutter dreier Kinder, mit 33 Jahren starke Hämoptoe, seither Zessieren der Menses, hat sich nie mehr recht erholt, der Charakter, der früher lebhaft war, verändert sich, die Patientin ist apathisch, vergeßlich, Psyche kindlich. Im letzten halben Jahre nimmt die Kachexie zu. Gesicht blaß. Wimpern fallen teilweise aus. Auch das Haupthaar ist schütter und verliert seine Farbe. Auch die Haare in den Achselhöhlen und in der Schamgegend fallen aus. Die Hände sind kalt, Handrücken ödematös. Die Thyreoidea angeblich verkleinert, der Uterus ganz atrophisch. Die Besserung durch Thyreoidinmedikation zweifelhaft.

Beobachtung von Djemil Pascha. 18jähriger Mann, seit drei Jahren Beginn der Hodenatrophie, die Potenz erlischt, die Mamillen nehmen dabei bedeutend an Volumen zu, auch die Brüste werden größer, die Stimmlage wird höher, nach operativer Entfernung der Brüste kommt die Libido wieder, die Hoden werden wieder größer, es treten Pollutionen auf, später zunehmende Blässe und Gedunsenheit der Haut des ganzen Körpers, Apathie, wachsende Kachexie, Trockenheit der Haare. Thyreoidinmedikation erfolglos, Exitus, keine Autopsie.

Beobachtung von Claude und Gougerot. 47jähriger Mann, früher sehr potent, Vater dreier Kinder, Alkoholismus. Mit 42 Jahren wahrscheinlich Tetanie, vielleicht auch Nephritis. Während der Rekonvaleszenz Ausfallen der Kopfhaare, die Testikel atrophieren, völlige Impotenz, die Stimme verändert sich, auch das äußere Genitale wird atrophisch Barthaare sehr spärlich. Schamhaare und Achsel-

haare fehlen. Haut trocken, Apathie, Pigmentierungen auf Haut und Schleimhäuten, niedriger Blutdruck, Asthenie, allmähliche Verkleinerung der Schilddrüse, hochgradige Kachexie, Tuberkulose der Lungen, Exitus. Die Autopsie ergab tuberkulöse Herde in Lunge, Leber und Nieren. Die Thyreoidea sehr klein, nur 12 g. Die Hoden sehr atrophisch, (22 g schwer); Prostata, Samenblasen ebenfalls atrophiert. Hypophyse verkleinert und sklerotisch. Histologische Untersuchung der Haut: Atrophie der Epidermis, Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen atrophisch.

Beobachtung von Gandy. 33jähriger Mann, früher Gonorrhöe, Vater zweier Kinder, war sehr potent, mit 27 Jahren Polyurie, Kopfschmerzen, starke Schweiße. Nach etwa einem halben Jahre zunehmende Apathie, Libido verschwindet, Impotenz, Gedunsensein des Gesichts, Haarausfall, nasale Hydrorrhöe. Später Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere und Atrophie der Genitalien. Sieht aus wie ein 18jähriger Jüngling. Haut des Gesichts blaß, subikterisch. Haut trocken, leicht schuppend. Barthaare sehr spärlich. Stamm und Extremitäten kahl. Skrotum und Hoden ganz klein, letztere unempfindlich. Penis 6—7 cm lang. Vollständige Impotenz. Prostata auch atrophiert. Kremasterreflexe fehlen. Perineum und Genitale haben das Pigment verloren. Autopsie: Entzündliche Sklerose der Thyreoidea (7 g), die Hoden ganz klein (8—10 g). Zwischensubstanz ganz geschwunden. Meningitische Veränderungen an der Basis cranii mit Hirnödem, keine Angabe über die Hypophyse.

Beobachtung von Brissaud und Bauer. 29jährige Frau, Herzfehler, Embolie, tuberkulöse Peritonitis. Mit 15 Jahren erste Menses. Mit 20 Jahren Geburt eines Kindes. Von da an Zessieren der Menses. Infantiles Aussehen, Gesicht sehr blaß, leicht gedunsen, Brüste wenig entwickelt. Haupthaar trocken und schütter, ebenso Augenbrauen; Scham- und Achselhaare fehlen vollständig. Stimme monoton. Apathie, Kopfschmerzen, Anämie und Kachexie. Autopsie: Thyreoidea 15 g, angeblich von normalem Aussehen. Keine Bemerkung über mikroskopische Untersuchung. Linksseitige Salpingitis und Eierstockentzündung. Rechtes Ovarium hochgradig sklerosiert, sehr klein. Uterus wie bei einem kleinen Mädchen. Keine Bemerkung über die Hypophyse.

Beobachtung von Sainton und Rathery. 32jährige Frau, Syphilis mit 25 Jahren. Myxödem sehr deutlich, sieht sehr infantil aus, Achsel- und Schamhaare fehlen. Kopfhaar schütter, trocken. Apathie. Sprache langsam, fast völlige Amaurose. Puls 66, durch Thyreoidinmedikation Besserung. Autopsie: Schilddrüse sklerosiert, 12 g, Thymus groß, Nebennieren sklerosiert. Genitale atrophisch, Ovarien ganz klein sklerosiert. Uterus infantil. Weicher maligner, cystisch degenerierter Tumor der Hypophyse.

Beobachtung von Josserand. 30jähriger Mann, vor fünf Jahren Influenza und Gelenkschwellungen, nachher starker Körpergewichtsverlust, hochgradige Schwäche, der Schnurrbart fiel aus, ebenso Achselhaare und Augenbrauen, die Haut des Penis wurde dick und unelastisch, Atrophie der Hoden, Verlust der Libido und der Potenz. Extreme Schwäche, dann etwas Besserung. Anämie, greisenhaftes Aussehen. Testes haselnußgroß, bilaterale Hemianopsie, angeblich Größenzunahme der Hände und Füße.

Josserand erwähnt noch kurz einen zweiten Fall, der mit 35 Jahren eine Influenza durchmachte und nachher zum Greise wurde.

Beobachtung von Gougerot und Gy. 52jähriger Mann, früher sehr kräftig, sehr potent, mit 41 Jahren eine „schwer zu definierende" Infektionskrankheit mit Schmerzen in den Gliedern und im Leibe, Erbrechen und Benommenheit, 2½ Monate dauernd. Nachher Asthenie, vorübergehende Polyurie. Von nun ab nimmt Libido und Potenz allmählich ab und verschwindet. Barthaare fallen aus, Achsel- und Schamhaare fehlen fast vollständig. Greisenhaftes Aussehen, Hoden atrophieren, Kältegefühl, Spitzentuberkulose, Lupus auf der Nase, Erysipel, später Pneumonie: Autopsie: Schilddrüse hochgradig sklerosiert, rechter Lappen 6, linker 5 g. Hoden ebenso sklerosiert, rechter 18, linker 20 g. Nebennieren hauptsächlich in der Rinde, auch Pankreas sklerosiert, ebenso die Hypophyse (0,3 g) und die Epithelkörperchen. Auch Leber, Milz und Nieren sklerotisch.

Eigene Beobachtung. Beobachtung LIII. 40jähriger Mann (Anamnese teilweise von der Frau des Patienten erhoben). Vater des Patienten mit 60 Jahren an Magenkarzinom, Mutter mit 45 Jahren an Lungentuberkulose gestorben. Ein Bruder starb ebenfalls an Tuberkulose, sonst keine Tuberkulose in der Familie. Ein Onkel starb an Diabetes. Keine Gicht, keine Fettsucht, kein Basedow in der Familie. Der Patient selbst hat in der Jugend Masern und Scharlach durchgemacht. Mit 20 Jahren Lungenspitzenkatarrh, der wieder ausheilte. Der Patient war sonst bis zu seinem 35. Jahr gesund. Vita sexualis war völlig normal. Er hat mit 28 Jahren geheiratet, hat drei gesunde Kinder. Kopfhaar war reichlich, auch der Stamm und die Extremi-

täten waren ziemlich stark behaart. Bartwuchs reichlich. Achsel- und Schamhaare reichlich. Potenz und Libido vollkommen normal. Hat nie besonders exzediert, mit 22 Jahren Gonorrhöe und leichte Hodenentzündung. Keine Lues. War nie besonders muskelkräftig, immer eher etwas mager, doch fühlte er sich gesund und konnte seinem Beruf als Kaufmann, der hier und da recht anstrengend war, immer gut nachgehen. Mit 35 Jahren erkrankte er ziemlich akut mit Fieber, reißenden Schmerzen in Gliedern, Kreuz-, Halsschmerzen (ob Schilddrüse geschwollen war, kann er nicht angeben). Der Arzt nahm Influenza an und verordnete Aspirin. Einige Tage hindurch bestanden auch Diarrhöen. Das Fieber soll bis 39,5 betragen haben. Später gesellte sich, als die akuten Erscheinungen schon zurückgegangen waren, Ödem der Beine, des Gesichts und auch der Hand- und Fußrücken hinzu. Im Harn fand sich Eiweiß, und der Arzt nahm jetzt eine Nephritis an. Der Patient fühlte sich sehr schwach; nach ca. acht Wochen trat Besserung ein, doch hielt die Schwäche noch an, die Rekonvaleszenz dauerte ungewöhnlich lange, durch viele Wochen litt der Patient noch an großer Muskelschwäche, er magerte dabei ab, die ödematösen Schwellungen gingen nur langsam zurück. Nach drei Monaten erholte sich der Patient wieder, doch fühlte er sich seit jener Krankheit nie wieder gesund. Die Potenz erlosch allmählich, ca. ¾ Jahre nach der Krankheit fiel ihm auf, daß die Hoden kleiner wurden. Auch der Penis wurde kleiner, das Haupthaar war schon unmittelbar nach der Krankheit schütter geworden, so daß sich einige kahle Stellen gebildet hatten. Jetzt begannen auch Schnurr- und Backenbarthaare auszufallen, die Achsel- und Schamhaare, die Behaarung am Rumpf schwanden allmählich. Seit dieser Zeit siecht der Patient dahin. Die Ärzte haben später Ausheilung der Nierenentzündung angenommen, doch soll die Gedunsenheit der Haut sich nie ganz verloren haben. Der Patient ist sehr apathisch, ermüdet ungemein leicht, fröstelt, wird nie recht warm, hat sein früheres Körpergewicht nicht wieder erreicht, geistige Arbeit strengt ihn sehr an, er schläft nachts schlecht, leidet an Druck im Kopf, klagt bisweilen über ziehende Schmerzen im Kreuz und in den Beinen; in der letzten Zeit sollen die Schwellungen im Gesicht wieder deutlicher geworden sein. Auch die Blässe des Gesichts hat zugenommen. Er hat verschiedene Badeorte aufgesucht und vielerlei Medikamente genommen, darunter Jod und Arsen. Der Stuhl ist immer angehalten, oft 4—5 Tage aussetzend. In der letzten Zeit soll sich wieder etwas Eiweiß im Harn gefunden haben.

Der Patient kam im Mai 1911 in meine Beobachtung. Mittelgroße Statur, kachektisches Aussehen, sieht viel älter aus. Gesichtsfarbe blaß, mit leicht gelblichem Kolorit. Deutliches Gedunsensein des Gesichts, besonders um die Augen, an Wangen und Lippen. Leicht livide Verfärbung der Wangen in der Mitte. Auf der Oberlippe nur ganz spärliche Barthaare, Kinn und Wangen kahl. Haupthaar gelichtet, trocken und spröde, an einzelnen Stellen viel spärlicher, besonders am Hinterkopf. Augenbrauen auch spärlich und ungleichmäßig dicht. Der Stamm ist kahl. Achselhaare fehlen, an der Peniswurzel einzelne spärliche Haare, Perineum fast haarfrei. Zunge vielleicht etwas verdickt. Zähne schlecht, zum Teil kariös, die Kronen stark abgeschliffen, quere Falten an der Stirn; Haut in den Supraklavikulargruben leicht polsterförmig verdickt, prall, auch an Hand- und Fußrücken Haut praller, sonst am Stamm Haut eher atrophisch. Mehrere linsenförmige Pigmentflecken an der Wangenschleimhaut. Manche Stellen der Haut stärker pigmentiert, so in den Falten der Handteller, ferner in der Umgebung der Mamillen, an Handrücken und Vorderarmen, ferner um die Taille. Brüste nicht vergrößert. Mons veneris eher fettreich; an den Hüften keine besondere Fettablagerung. Befund an den Hirnnerven ganz normal, nur Chvostek II deutlich positiv. Trousseau negativ. Pupillen reagieren prompt, Augenhintergrund normal, Patellarreflexe schwach, Herzgröße perkutorisch normal, leises weiches systolisches Geräusch am Erbschen Punkt. Puls 68, Spannung gering, Blutdruck (Riva - Rocci) 65. Leber nicht vergrößert, Milz nicht deutlich palpabel, Nierengegend beiderseits nicht druckschmerzhaft. Penis klein, ca. 7 cm lang. Haut am Penis gefaltet. Hoden beiderseits ca. bohnengroß, weich, Nebenhoden auch klein, etwas härter. Skrotum klein, weich. Untersuchung per rectum: Prostata sehr klein. Blutuntersuchung: 12 000 Leukocyten, davon 51 % neutrophile und 5 % eosinophile. Im Harn kein Zucker. Spuren von Eiweiß. Über der rechten Lungenspitze leichte Dämpfung, ganz spärliche Rhonchi, Atemgeräusch leicht abgeschwächt. Verordnung: Thyreoidintabletten dreimal 0,1. Nach 2½ Monaten brieflicher Bericht, daß die myxödematösen Erscheinungen sich gebessert haben, der Kräfteverfall ging aber weiter.

Symptomatologie. Die geschilderten Fälle zeigen alle untereinander eine höchst bemerkenswerte Übereinstimmung. Es ist daher nicht schwer, das klinische Bild derselben zu zeichnen. Sie zeigen alle in ausgesprochener Weise

die Symptome des Späteunuchoidismus, auf deren genaue Schilderung ich hier verzichten kann. Dieses Syndrom stellt aber nur einen wenn auch sehr markanten Zug im Gesamtbilde der Krankheit dar. Dazu gesellt sich in allen Fällen eine meist unaufhaltsam fortschreitende Kachexie und meist auch, soweit Untersuchungen vorliegen, eine ausgesprochene Anämie. Daher kommt es, daß solche Kranke trotz der knabenhaften Bartlosigkeit des Gesichts nicht, wie das bei den Späteunuchoiden der Fall ist, jünger aussehen als sie sind; meist sehen sie vielmehr frühzeitig gealtert aus, in manchen Fällen wird sogar ein greisenhaftes Aussehen hervorgehoben. Zur Ausbildung einer Adipositas vom Typus der Eunuchoiden kommt es nie. Meist wird im Gegenteil eine zunehmende Abmagerung, die mit Schwächegefühl und Frösteln einhergeht und allen Aufmästungsversuchen trotzt, vermerkt. Dazu kommt mehr oder weniger ausgesprochenes Gedunsensein der Haut im Gesicht, besonders an den Wangen und an der Haut des Hand- und Fußrückens, in manchen Fällen ganz ausgesprochenes Myxödem, das sich durch Thyreoidinmedikation teilweise, aber meist nicht vollständig zurückbildet. Zu dem Haarausfall im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten kommt meist noch hinzu: Schütterwerden der Behaarung des Kopfes, ev. fleckenweises Ausfallen der Haare, wie man es beim echten Myxödem sieht, ferner Lichtung der Augenbrauen und Wimpern, ein Symptom, das ebenfalls nicht dem reinen Späteunuchoidismus zukommt. Auch Brüchigwerden der Nägel wurde in meinem Falle beobachtet. Auch die Lockerung der Zähne und besonders das starke Abschleifen der Zahnkronen, wie ich es in meinem Fall beobachtete, gehört vielleicht zum Krankheitsbild. In vielen Fällen findet sich neben der Gedunsenheit der Haut an manchen Stellen ausgesprochene Atrophie der übrigen Haut, hochgradige Trockenheit und Abschilfern Ferner entwickelten sich in der Mehrzahl der Fälle Pigmentierungen der Haut besonders an den belichteten Stellen oder dort, wo die Kleider drücken, manchmal auch deutliche Pigmentierungen der Schleimhäute wie bei Morbus Addisoni, in anderen Fällen wird mehr diffuse Braunfärbung der Haut angegeben. Fast in keinem Fall fehlen: Asthenie, die sich zu hochgradiger Prostration der Kräfte steigert, geistige Trägheit und Apathie, ferner Gefühl von Kopfdruck, Vergeßlichkeit, Schlaflosigkeit, ev. vorübergehende rheumatoide Schmerzen in den Gliedern. Daneben besteht Hypotonie; der Blutzuckergehalt wurde noch nicht untersucht. Im Blut fand sich in den Fällen, in denen es untersucht wurde, neben der Anämie leichte Hyperleukocytose mit Mononucleose und Hypereosinophilie. Auffallend oft wird vorübergehend Polyurie angegeben (Rumpel, Gandy, Gougerot und Gy). Gelegentlich kann es auch zu tetanischen Krämpfen (Claude und Gougerot) oder wenigstens zu den Symptomen einer latenten Tetanie kommen.

Die Beziehung der zahlreichen Symptome zu den Erkrankungen der einzelnen Blutdrüsen herauszufinden, stößt begreiflicherweise oft auf Schwierigkeiten. Am einfachsten scheint mir jenes Syndrom erklärt werden zu können, das wir bei der Besprechung des Späteunuchoidismus kennen gelernt haben, und das durch die Degeneration der Keimdrüsen zustande kommt. Hier ist nur noch zu erwähnen, daß in den Fällen, die Frauen betreffen, die Rückbildung des Genitalapparates und der sekundären Geschlechtscharaktere in ausgeprägter Weise vorhanden ist. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß eine Degeneration der Nebennierenrinde in den Fällen mit ausgesprochener Rückbildung des Genitalapparates und besonders der Schnurrbarthaare mit eine Rolle spiele. Bei männlichen Individuen scheint es mir nur notwendig, eine solche Mitbeteiligung der Nebennierenrinde in den krassesten Fällen anzunehmen, da beim traumatischen Späteunuchoidismus, bei dem der ätiologische Faktor ganz klar ist, recht starke Rückbildungserscheinungen auftreten können. Bei Frauen

dürfte aber der Nebennierenrinde in dieser Beziehung eine größere Bedeutung zuzumessen sein, da wir für gewöhnlich Rückbildung mancher sekundärer Geschlechtscharaktere wie Behaarung in den Achselhöhlen und am Genitale nach der Kastration allein nur sehr wenig ausgesprochen sehen.

Auf die Degeneration der Schilddrüse sind die Veränderungen am Kopfhaar zu beziehen, ferner wohl trophische Störungen der Nägel, wahrscheinlich auch der Zähne, ferner die Apathie, Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit usw., endlich das Myxödem der Haut. Es scheint mir allerdings fraglich, ob die myxödemartige Beschaffenheit der Haut immer rein thyreogenen Ursprungs ist, da Thyreoidinmedikation dieselben oft nicht vollständig beseitigt. Solche myxödemähnliche Veränderungen der Haut finden sich nicht selten bei der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis; ferner treten solche Veränderungen nicht selten auf, wenn sich bei Basedowfällen Kachexie entwickelt. Ich verweise auf die betreffenden Kapitel und möchte nur nochmals die Vermutung aussprechen, daß in solchen Fällen die Hautveränderungen auf eine (ev. gleichzeitige) Degeneration der glandulären Hypophyse mit zu beziehen sind.

Die Sklerose der Hypophyse dürfte wohl auch ihren Anteil an der rasch fortschreitenden Kachexie haben. Daß es nicht zu einer deutlicheren Ausbildung der hypophysären Fettsucht kommt, ist bei der multiplen Blutdrüsensklerose durch die allgemeine Kachexie wohl verständlich. Sollten noch nicht vollentwickelte Individuen von dieser Krankheit befallen werden, so wäre wohl auch das Ausbleiben des eunuchoiden Hochwuchses verständlich, da durch die Insuffizienz der Hypophyse die Einwirkung der Keimdrüseninsuffizienz auf die Skelettentwicklung kompensiert werden kann. Noch ein Symptom möchte ich in Beziehung zur Hypophyse bringen, die vorübergehende Polyurie. Wir finden dieses Symptom bekanntlich sehr häufig bei Hypophysenerkrankungen bzw. bei pathologischen Prozessen an der Schädelbasis. Man kann sich wohl vorstellen, daß sklerosierende Prozesse, die sich im Vorderlappen der Hypophyse etablieren, vorübergehend irritativ auf den Hinterlappen bzw. auf die Pars intermedia einwirken. Es scheint mir von diesem Gesichtspunkt aus bemerkenswert, daß zwei im zehnten Kapitel angeführte Fälle von Späteunuchoidismus, bei denen sich vorübergehende Polyurie fand, nach einer akuten Infektionskrankheit bzw. nach Lues auftraten. Hier könnte die Polyurie wohl auch als hypophysär gedeutet werden.

Als Ausfallserscheinungen von seiten der Nebennieren oder vielmehr des Nebennierenmarkes lassen sich die Hypotonie, die hochgradige Asthenie und die Pigmentierungen deuten. Endlich weisen ev. auftretende tetanische Krämpfe auf Mitbeteiligung der Epithelkörperchen an dem Krankheitsprozeß hin. Hier wird vielleicht zu bedenken sein, daß das Darniederliegen der Schilddrüsen- und Nebennierentätigkeit auch bei stärkerer Insuffizienz der Epithelkörperchen dem Hervortreten deutlicherer tetanischer Symptome entgegenwirken kann. Ich bin mir bewußt, daß diesen Deutungsversuchen viel hypothetisches anhaftet. In einem Punkte glaube ich aber kaum zu irren, nämlich in der Annahme, daß die so sehr in die Augen fallende, rasch fortschreitende Kachexie nicht in der Funktionsstörung einer Blutdrüse, sondern in der fortschreitenden Degeneration des Blutdrüsensystems ihre Erklärung findet.

Die Ätiologie der multiplen Blutdrüsensklerose scheint eine sehr verschiedenartige zu sein. In manchen Fällen sind akute Infektionskrankheiten dem Beginn der Erkrankung vorausgegangen. So in dem Fall von Josserand Influenza, in dem Fall von Gougerot und Gy eine „schwer zu definierende akute“ Erkrankung, desgleichen auch in meinem Falle. Der Fall von Sainton und Rathery war syphilitisch. In dem Falle von Claude und Gougerot und in dem von Brissaud und Bauer bestand gleichzeitig Tuberkulose. Histo-

logisch fand sich in den Fällen, in denen eine Autopsie vorliegt, eine einfache Sklerose, nur in dem Fall von Claude und Gougerot fanden sich in der Schilddrüse daneben Tuberkel. Es ist sehr wohl möglich, daß die Blutdrüsensklerose öfter auf tuberkulöser Grundlage beruhen kann, wie Poncet und Leriche betonen, doch kann ich dem Gedankenflug dieser Autoren nicht mehr folgen, wenn sie für die Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis, ja selbst für Fälle von Akromegalie ohne weiteres eine tuberkulöse Ätiologie annehmen.

In manchen Fällen entwickelt sich das Krankheitsbild der multiplen Blutdrüsensklerose ganz spontan, ohne daß eine vorausgegangene oder begleitende Erkrankung einen Anhaltspunkt für die Ätiologie abgibt. Die Vermutung



Abb 79. Fall mit Insuffizienz mehrerer Blutdrüsen (Beob. LIV).



Abb. 80. Leicht myxödematöser Gesichtsausdruck.

von Claude und Gougerot, daß eine angeborene Schwäche des Blutdrüsensystems in solchen Fällen vorliegt, so daß eine nicht näher definierbare Noxe dasselbe zur Degeneration bringt, ist nicht unwahrscheinlich. In solchen Fällen könnte es wohl auch besonders bei noch in Entwicklung befindlichen Organismen zu vorübergehenden Insuffizienzerscheinungen des Blutdrüsensystems kommen, die sich späterhin wieder ausgleichen. So möchte ich den folgenden Fall auffassen.

Beobachtung LIV. K. J., 17 Jahre alt (I. med. Klinik), vor einem Jahre typische Tetanie, vor zwei Monaten zum erstenmal typische epileptische Anfälle. Jetzt wieder Tetanie. Mittelgroß, blasse Gesichtsfarbe, Haut sehr trocken und schilfernd. Gesicht deutlich myxödematös, besonders die Augenlider. An den Handrücken leichte myxödematöse Schwellungen. Bart- und Achselhaare fehlen vollständig, ebenso die Behaarung an der Linea alba und den Unterschenkeln. An der Peniswurzel nur spärliche Haare. Die Hoden sehr klein und weich. Bisher keine

Libido, nie Erektionen oder Pollutionen. Fingernägel sehr derb, stark gekrümmt und längsgerieft. Zähne durchweg auffallend klein und schlecht entwickelt, terrassenförmige Stufen im Schmelz (ob in der Kindheit Tetanie, nicht eruierbar). Verknöcherungen normal. Blutdruck 65. Auch auf 200 g Traubenzucker keine Glykosurie. 54 % neutrophile Zellen. Typische tetanische Anfälle. Leichte Apathie, durch Thyreoidinmedikation verschwinden die myxödematösen Symptome vollständig; der Blutdruck steigt bald zur Norm an, das Blutbild wird normal.

Der Fall wurde nach einem Jahre von Redlich untersucht. Es bestand neuerlich Tetanie, auch Epilepsie. Von myxödemartigen Symptomen war nichts mehr zu bemerken, die sekundären Geschlechtscharaktere hatten sich größtenteils entwickelt, und die Vita sexualis begann sich zu regen.

In diesem Fall bestand also neben typischer Tetanie und Epilepsie eine gleichzeitige Störung der Funktion der Schilddrüse und der Keimdrüsen. Vielleicht waren auch die Nebennieren (ausgesprochene Hypotonie) mitbeteiligt. Wahrscheinlich ist wohl, daß die Entwicklungshemmung der Keimdrüsen nicht sekundär durch die Schilddrüsenerkrankung erzeugt wurde. Dafür spricht, daß die Schilddrüsentherapie die Erscheinungen des Hypothyreoidismus sofort zum Verschwinden brachte, während sich die Keimdrüseninsuffizienz erst ganz allmählich spontan ausglich.

Claude und Gougerot vermuten, daß auch der Alkoholismus ein ätiologisches Moment abgeben kann. In dieser Hinsicht sind zwei Fälle von allgemeiner Hämochromatose, über die Falk berichtet hat, von Interesse. Bekanntlich findet sich in solchen Fällen ausgesprochene Sklerose der Leber und meist auch des Pankreas. In den beiden Fällen, die ich auch selbst zu beobachten Gelegenheit hatte, fand sich auch frühzeitiges Nachlassen bzw. Aufhören der Genitalfunktion, ohne daß die Anamnese einen Anhaltspunkt für eine vorausgehende Erkrankung der Genitalien ergab. In beiden Fällen fand sich auch fast vollständiger Haarausfall am Stamm und den Extremitäten, ferner in den Achselhöhlen und in der Schamgegend. Die histologische Untersuchung eines exzidierten Hautstückes ergab neben Pigmentablagerungen reichliche Bindegewebswucherungen der Kutis, stellenweise waren auch die Schweißdrüsen und Haarbälge ganz von Bindegewebszügen ersetzt. Falk vermutete, daß diese Sklerosierung auch die Ursache des Haarausfalles gewesen sei. Ich möchte mehr zu der Annahme hinneigen, daß die Beteiligung der Keimdrüsen an der allgemeinen Sklerose zu einer Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere geführt hat.

Für diese Annahme sehe ich in den Untersuchungen von Weichselbaum und Kyrle eine Stütze. Bei Individuen, die noch nicht unter dem Einfluß des Senium stehen, fanden Weichselbaum und Kyrle durch Alkoholismus zirrhotische Veränderungen der Hoden, die sowohl Zwischenzellen wie Generationsdrüse betrafen.

In den weiteren Rahmen der multiplen Blutdrüsensklerose gehört vielleicht auch jene Erkrankung, die v. Noorden als Degeneratio genitosclerodermica beschrieben hat. Es handelte sich um junge, bis dahin völlig gesunde Mädchen, bei denen nach einer bisher normalen Entwicklung plötzlich im Anschluß an eine akute Infektionskrankheit die Periode aussetzte, starke Abmagerung und Appetitlosigkeit eintrat, ein vorzeitiges Senium, trophische Störungen der Haut und bei einigen Fällen auch Sklerodermie sich entwickelt. In einem daraufhin untersuchten Falle wurde das Corpus uteri atrophisch gefunden.

Ferner möchte ich zu erwägen geben, ob nicht in manchen Fällen von Pädatrophie eine solche multiple Blutdrüsensklerose vorliegt. Thompson hat einen bemerkenswerten Fall beschrieben, bei dem sich in allen Blutdrüsen sklerotische Prozesse fanden.

Endlich möchte ich hier ein anscheinend ziemlich typisches Krankheitsbild erwähnen, für das Sir Jonathan Hutchinson, Hastings Gilford und neuerdings Variot und Pironneau Beispiele beigebracht haben. Hastings Gilford bezeichnet diese Fälle als Progeria, Variot und Pironneau nennen sie: Nanisme type senil. Es spricht, wie wir gleich sehen werden, manches auch dagegen, dieses Krankheitsbild so ohne weiteres der multiplen Blutdrüsensklerose zuzuzählen. Ich möchte es aber hier anführen, da wenigstens ein indirekter Zusammenhang mit dem Blutdrüsensystem möglich ist und mir eine Einteilung an anderer Stelle noch weniger zweckmäßig erscheint.

Ich will die drei bisher beschriebenen typischen Fälle hier kurz anführen. In dem Falle von Hastings Gilford fällt die Beobachtung zwischen das 14. und 18. Lebensjahr des betreffenden Individuums. Eine Photographie aus dem zweiten Lebensjahr zeigt, daß das Kopfhaar schon damals stark gelichtet war, bei den späteren Untersuchungen fand sich das Individuum im Wachstum und in seiner ganzen Entwicklung stark zurückgeblieben. Mit 14 Jahren war der Knabe 113 cm hoch und 16 kg schwer. Er war äußerst mager, wodurch die Nasenknorpel und die Venen und Muskelsehnen des ganzen Körpers scharf hervortraten. Der Kopf war ziemlich groß, der Gesichtsschädel verhältnismäßig klein. Am Kopf fanden sich nur ganz spärliche dünne Härchen, die Augenbrauen und die Wimpern fehlten fast völlig, auch die Behaarung am Stamm fehlte. Der Unterkiefer war schlecht entwickelt, besonders fiel auch die geringe Entwicklung der Schlüsselbeine auf. Die Muskulatur war schwach ausgebildet, das Genitale war in seiner Entwicklung um 1—2 Jahre zurückgeblieben, die Haut war dünn und trocken, die Nägel waren kurz und flach, die vordere Fontanelle war noch nicht geschlossen, es waren noch einzelne Milchzähne vorhanden. Es bestand Fistelstimme, die Intelligenz war ziemlich gut entwickelt. Das Individuum machte einen ganz senilen Eindruck. Der Knabe starb mit 18 Jahren unter Symptomen, die an ein „thymisches oder kardiales Asthma“ denken ließen. Bei der Autopsie fanden sich eine große Thymusdrüse und atheromatöse Veränderungen der Mitral- und Aortenklappen; die Koronararterien waren hochgradig sklerotisch verändert. Die Milzkapsel war verdickt, die Nieren waren fibrös, Magen- und Darmwand waren so atrophiert, daß sie fast durchsichtig waren. Die Leber war verhältnismäßig groß, das Gehirn normal. Die langen Röhrenknochen waren ziemlich grazil, aber an den Enden stark verdickt. Besonders die Femurkondylen und die Sternalenden der Klavikeln waren aufgetrieben. Die Ossifikation war verfrüht. Die Blutdrüsen (Schilddrüse, Hypophyse, Hoden und Nebennieren) waren makroskopisch anscheinend normal; eine mikroskopische Untersuchung wurde nicht vorgenommen.

Hutchinson beobachtete einen 3½jährigen Knaben mit derselben Erkrankung. Hastings Gilford hat diesen Fall später im 15. Lebensjahr wieder gesehen und bis zu seinem zwei Jahre später erfolgenden Tod verfolgt. Es bestand extremste Abmagerung, so daß die Knochen und die Muskelsehnen stark hervortraten. Das Abdomen war groß, die Kondylen der Röhrenknochen waren ziemlich verdickt, besonders die distalen Epiphysen der Femura, wodurch die Patellae stark nach vorn geschoben wurden. Die Finger waren kurz, die Größe der Hände entsprach der bei einem dreijährigen Kinde. Die Ossifikation entsprach aber einem 20jährigen Jüngling. Es waren Symptome eines Mitral- und Aortenfehlers da, der Tod trat unter Erscheinungen einer Herzsynkope auf. Eine Autopsie liegt nicht vor.

In dem Falle von Variot und Pironneau handelte es sich um ein 15jähriges Mädchen. Es wog nur 11,65 kg, wie ein zweijähriges Kind, war 102 cm lang, Körpergröße und Dimensionen entsprachen ungefähr denen eines fünfjährigen Kindes. Das Aussehen war exquisit greisenhaft. Abgesehen von vereinzelten Haaren auf dem Kopfe fehlte die Behaarung auch an den Augenbrauen und Wimpern vollständig. Die Haut war dünn und gefältelt, der Panniculus adiposus fehlte vollständig. Die Muskeln waren verhältnismäßig gut entwickelt und hoben sich durch die dünne Haut hindurch deutlich ab. Die Nägel waren sehr klein, die Zahnbildung war sehr schlecht, die zweite Dentition eben erst erschienen. Viele Zähne sind ohne besondere Schmerzen ausgefallen. Die Entwicklung des Genitales war zurückgeblieben, die Brüste hatten sich überhaupt nicht entwickelt. Die Intelligenz war ziemlich gut. Bis zum 15. Monat war die Entwicklung ganz normal gewesen, von dieser Zeit an blieb sie zurück. Röntgenologisch zeigte sich der Unterkiefer stark atrophisch, die Epiphysenfugen waren größtenteils geschlossen. Gilford Hastings führt noch einen Fall von Ransom an, der möglicherweise hierher gehört. Es handelte sich um ein 27jähriges Mädchen, das 135 cm hoch und 16 kg schwer war.

Der Vater war schwerer Alkoholiker gewesen. Die Intelligenz des Mädchens war schwach entwickelt, von Jugend auf bestanden Diarrhöen, später auch ein Diabetes. Die Genitalien entsprachen in ihrer Entwicklung dem eines 10jährigen Mädchens. Die Ovarien sollen gefehlt haben. Das Mädchen war hochgradig abgemagert und sah ausgesprochen senil aus. Bei der Autopsie fanden sich fibröse Veränderungen in der Milz, in den Lymphdrüsen, im Pankreas, in den Nieren, Nebennieren, in der Schilddrüse, Hypophyse etc. Das Herz wog nur sechs Unzen (ca. 176 g), es fanden sich atheromatöse Veränderungen an den Aorten- und Mitralklappen und an der Aorta.

Die angeführten Fälle zeigen untereinander die größte Ähnlichkeit. Schon Hastings Gilford hebt hervor, daß sein Fall und der von Hutchinson so ähnlich waren, daß der Vater des ersteren, als ihm die Photographie des zweiten gezeigt wurde, diese im ersten Augenblick für die seines Kindes hielt. Auch der Fall von Variot und Pironneau war den beiden ersten, wie aus den beigegebenen Abbildungen hervorgeht und von diesen Autoren auch hervorgehoben wurde, sehr ähnlich, obwohl es sich hier um ein Mädchen handelte. Bei allen Fällen setzte die Entwicklungsstörung in frühester Jugend ein. Bei allen war die Wachstumshemmung eine sehr bedeutende, so daß man von Zwergwuchs sprechen kann. Bei allen kam es zu extremster Abmagerung, wobei die Haut dünn und gefältelt wurde. Bei allen traten die Muskeln verhältnismäßig stark hervor. Das Knochensystem zeigte bei allen charakteristische Veränderungen. Die Dimensionen blieben kindlich. Der Unterkiefer entwickelte sich verhältnismäßig wenig, wahrscheinlich auch der Oberkiefer, wodurch vielleicht die bei allen beobachtete Adlernase zustande kam. Die langen Röhrenknochen waren verhältnismäßig grazil, die Knochenenden verdickt, der Epiphysenschluß etwas prämatur. Das Genitale blieb bei allen Fällen in der Entwicklung stark zurück und endlich ist allen der Mangel der Behaarung gemeinsam, der sich nicht nur auf die den sog. sekundären Geschlechtscharakteren zugehörige Behaarung an Lippe und Kinn, in den Achselhöhlen, in der Schamgegend und am Stamm erstreckte, sondern auch die Behaarung der Kopfhaut, Wimpern und Augenbrauen betraf. Dadurch wurde der senile Ausdruck noch verstärkt, der allen diesen Fällen in hohem Grade eigen ist.

Daß es sich hier um eine Entité morbide handelt, kann nach der großen Ähnlichkeit der Fälle und des Krankheitsverlaufes wohl mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Hingegen scheint mir die Pathogenese dieser Fälle und die Stellung des Blutdrüsensystems in derselben noch wenig durchsichtig. Variot und Pironneau weisen darauf hin, daß in dem Falle von Hastings Gilford die Nebennieren fibrös degeneriert waren und sehen in dem Krankheitsbild die Folge einer in der Jugend eintretenden Nebenniereninsuffizienz. Apert geht noch weiter und sieht die Ursache in einer Schädigung der Nebennierenrinden. Unter Heranziehung der eigentümlichen Störungen in der Behaarung und in der Genitalsphäre sieht er in diesem Krankheitsbild ein Gegenstück zu dem bei Nebennierenrindentumoren. Hastings Gilford glaubt wiederum, daß auf die Hypophyse als „Wachstumzentrum" besondere Aufmerksamkeit zu richten sei. Die Ergebnisse der einzigen bisher vorliegenden Autopsie sind leider unzureichend, da die Blutdrüsen nicht mikroskopisch untersucht wurden. Es wird nur erwähnt, daß die Nebennieren sklerosiert waren. In dem Falle Ransoms, dessen Zugehörigkeit allerdings nicht ganz sicher ist, erwiesen sich auch die anderen Blutdrüsen anscheinend als sklerosiert. Wenn nun auch die mikroskopische Untersuchung in solchen Fällen tatsächlich eine weitgehende Sklerose mehrerer Blutdrüsen ergeben würde, so wäre damit nicht bewiesen, daß die Blutdrüsensklerose die primäre Erkrankung gewesen ist; es wäre auch möglich, daß es sich um einen diffusen, den ganzen Körper ergreifenden sklerosierenden Prozeß handelt, der auch das Blutdrüsensystem mit ergriffen hat, ebenso wie wir dies oben bei der Hämo-

chromatose für möglich hielten und wie es vielleicht auch für die Pädatrophie zutrifft.

Es würde sich dann um eine sekundäre Blutdrüsensklerose handeln, die der Progeria allerdings mehrere markante Züge der Blutdrüsensklerosen verleiht und an der enormen Kachexie und dem Senilismus dieser Individuen einen Hauptanteil haben könnte.

Im Symptomenbild der Progeria finden sich einige Züge, die mir mit der Annahme einer primären diffusen Blutdrüsensklerose kaum vereinbar scheinen. In den drei typischen Fällen war die Intelligenz ziemlich gut entwickelt, das schließt eine stärkere Beteiligung der Schilddrüse aus. Besonders aber scheint mir die prämature Ossifikation auf einen vom Blutdrüsensystem unabhängigen sklerosierenden Prozeß hinzuweisen, da wir sonst wohl Verzögerung der Ossifikation zu erwarten hätten. Die schwere Störung in der Entwicklung, resp. die Rückbildung der Behaarung könnte ja wohl auf eine Beteiligung der Nebennierenrinde bezogen werden, es wäre aber auch denkbar, daß sie in einer schweren Atrophie der Haut ihren Grund hat. Es ist im ersten Kapitel schon hervorgehoben worden, daß man das Altern nicht, wie Lorand es tut, einfach als auf einer allmählichen Degeneration des Blutdrüsensystems beruhend ansehen darf, sondern daß das Blutdrüsensystem ebenso wie alle anderen Organe an der allgemeinen Altersinvolution teilnimmt. Es scheinen mir vorderhand auch beim vorzeitigen und kindlichen Senilismus die gleichen Bedenken angebracht.

Differentialdiagnose der multiplen Blutdrüsensklerose. Die Fälle aus der Literatur, die ich angeführt habe, zeigen eine merkwürdige Übereinstimmung untereinander, so daß die Diagnose meist auf keine Schwierigkeiten stößt, um so mehr, als der Rückbildungsprozeß an den Genitalien und der der sekundären Geschlechtscharaktere sich als besonders markantes Symptom aufdrängt. Die Abgrenzung gegenüber dem reinen Späteunuchoidismus kann ev. schwierig sein. Stärkeres Gedunsensein der Haut, fleckenweises Lichterwerden des Haupthaares, Lichtung der Wimpern und Augenbrauen spricht gegen reinen Späteunuchoidismus ebenso wie eine auffällige Abmagerung und Kachexie. Für die Abgrenzung gegenüber dem reinen Myxödem scheint mir der nur teilweise oder oft äußerst mangelhafte Erfolg der Schilddrüsentherapie sehr wichtig. Gegen den reinen Morbus Addisoni ist die Abgrenzung ohne weiteres gegeben. Was die Abgrenzung gegenüber der hypophysären Dystrophia adiposo-genitalis anbelangt, so ist mir nicht bekannt, daß es hier bei Erwachsenen zu so hochgradiger Rückbildung der Genitalien kommen kann, wie beim Späteunuchoidismus beschrieben wurde; natürlich ist auch das Fehlen von Hirntumorsymptomen wichtig, doch ist zu bedenken, daß in dem Falle von Sainton und Rathery sich gleichzeitig auch ein maligner, cystisch degenerierter Tumor der Hypophyse fand. Es scheint also auch eine Kombination von multipler Blutdrüsensklerose und Hypophysentumor vorkommen zu können.

Die Therapie ist bisher wenig erfolgreich gewesen. Die Schilddrüsentherapie war in den Fällen von Rumpel, Djemil Pascha negativ, bei Gouilloud zweifelhaft. Französische Autoren haben eine kombinierte Organtherapie (Thyreoidin, Hypophysensubstanz, Keimdrüsensubstanz und Nebennierensubstanz) versucht und unter dem Einfluß derselben bisweilen vorübergehende Besserung einzelner Symptome gesehen, doch konnte die fortschreitende Kachexie meist nicht wesentlich beeinflußt werden.

Der Riesenwuchs.

Historisches. Der Riesenwuchs hat begreiflicherweise von jeher das Interesse der Laien und der Ärzte in hohem Grade besessen. Hat doch ein Phil-

anthrop einen Preis gestiftet, um durch die Verheiratung von Riesen untereinander größere und stärkere Menschen zu züchten. C. v. Langer verdanken wir die ersten wissenschaftlich wertvollen Beobachtungen über diese interessante Erscheinung. v. Langer unterschied die normalen und die pathologischen Riesen. Er beschreibt drei Skelette von normalen Riesen, eines aus dem Berliner pathologischen Institut, eines aus dem Hunterschen Museum und eines aus dem Trinity college Dublin. Diese Riesen erfreuten sich guter Gesundheit bis ins hohe Alter, sie zeigten im allgemeinen normale Dimensionen ihres Skelettes, der Größe entsprechende, also ziemlich große Schädel und einen verhältnismäßig großen Oberkörper, so daß die Oberlänge ev. sogar die Unterlänge etwas überragte. Bei der anderen Gruppe, den pathologischen Riesen, wies v. Langer zum erstenmal darauf hin, daß hier gewisse pathologische Veränderungen des Skelettes vorhanden seien, wie verhältnismäßig kleiner Hirnschädel mit vergrößerter Sella turcica und Vergrößerung des Gesichtsschädels mit monströsem Unterkiefer, Erweiterung der pneumatischen Räume, verstärkte Ausbildung der Muskelansätze gewisse Abnormitäten des Beckengürtels, Häufigkeit von Genu valgum, kurz eine Anzahl Veränderungen, die wir heute als akromegale bezeichnen. v. Langer wies auch darauf hin, daß aus den Abbildungen hervorgehe, daß auch Entartungen der Weichteile, wie Vergrößerung der Zunge, der Lippen etc. bestanden hätten.

Sternberg hat dann in einer ausführlichen Arbeit auf die Häufigkeit der Kombination von Akromegalie und Riesenwuchs hingewiesen. Nach Sternberg sind ca. 40% aller Riesen Akromegale und ca. 20% aller Akromegalen Riesen. In ein neues Stadium geriet die Frage, als hauptsächlich die französische Schule das Verhältnis zwischen Akromegalie und Riesenwuchs näher zu definieren versuchte. Nachdem schon Massalongo die Akromegalen als Spätriesen bezeichnet hatte, traten Brissaud und Meige mit der Lehre hervor, daß Akromegalie und Riesenwuchs ein und dieselbe Krankheit seien und auf derselben Ursache, nämlich einer Funktionsänderung der Hypophyse beruhten; diese führe bei jugendlichen Individuen zum Riesenwuchs, bei älteren, bei denen die Epiphysenfugen schon vorher verknöchert seien, zur Akromegalie. Diese Autoren vertraten auch die Ansicht, daß nur die akromegalen Riesen als eigentliche Riesen zu bezeichnen seien und daß man unter Riesenwuchs immer eine Krankheit zu verstehen habe. Diese Ansicht, der von Pierre Marie lebhaft widersprochen wurde, haben Launois et Roy in mehreren Arbeiten und in ihrer bekannten Monographie zu stützen versucht. Die beiden Autoren zeigen in überzeugender Weise, daß der größte Teil der bisher beobachteten Riesen Akromegale gewesen sind oder sich später akromegalisiert haben. Auch Biedl hat den Riesenwuchs ganz zum Kapitel Hypophyse geschlagen.

Symptomatologie und Typen des Riesenwuchses.

Nach den bisher in der Literatur vorliegenden Ansichten über die Pathogenese des Riesenwuchses ist eine einheitliche Begriffsbestimmung nicht möglich. Die Schwierigkeit beginnt schon bei der Frage, welche Menschen wir als Riesen bezeichnen sollen. Bollinger schlug vor, als Hochwüchsige Menschen zu bezeichnen, deren Größe bis an 205 cm heranreicht, und erst von Riesen zu sprechen, wenn die Körpergröße 205 cm überschreitet. Diese Einteilung ist natürlich ganz willkürlich. Es würden dann eine ganze Anzahl von in der Literatur beschriebenen Fällen nicht mehr zum Riesenwuchs gehören. Ebenso willkürlich scheint mir die besonders in der französischen Literatur vertretene Ansicht, daß nur diejenigen Riesen, welche akromegale Züge an sich tragen, als echte Riesen anzu sehen seien. Wenn auch proportionierte, nicht akromegale Riesen anscheinend

zu den größten Seltenheiten gehören, so kann man deren Existenz nach den bestimmten Angaben von v. Langer und Virchow nicht bezweifeln. Es scheint mir daher zweckmäßig, bei der alten Einteilung von Langer zu bleiben und zwischen normalen und pathologischen Riesen zu unterscheiden. In der Literatur finden sich ferner eine Anzahl Fälle beschrieben, deren Körpergröße zwischen 190 und 200 cm lag; Fälle, die keine akromegalen Züge an sich trugen, hingegen alle Zeichen des typischen Eunuchoidismus aufwiesen. Es liegt hier also eine potenzierte Form des eunuchoiden Hochwuchses vor und für diese scheint mir die Bezeichnung eunuchoider Gigantismus nicht unbegründet. Sie decken sich zum Teil mit jenen Fällen, die Launois und Roy als infantilen Gigantismus bezeichnen. Nachdem ich den Eunuchoidismus scharf vom Infantilismus trenne — ich werde im nächsten Kapitel noch auf diese Unterscheidung zurückkommen —, so muß ich die Bezeichnung eunuchoid an Stelle von infantil für präziser halten. Ich möchte hier gleich darauf hinweisen, daß aber ein Teil der von Launois und Roy als infantil beschriebenen Riesen nicht reine Eunuchoide sind, sondern bereits akromegale Züge an sich tragen. Was nun endlich die akromegalen Riesen anbelangt, so werde ich mich bemühen zu zeigen, daß hier die verschiedensten Typen vorkommen, solche, bei denen von vornherein akromegale Erscheinungen deutlich hervortreten, solche, die sich, um den Ausdruck von Launois und Roy zu gebrauchen, erst später akromegalisierten, solche, bei denen eunuchoide Züge oder sogar ausgeprägter Eunuchoidismus von Jugend auf bestehen, solche, bei denen es erst später zu einer Art Späteunuchoidismus kommt und endlich solche, bei denen die eunuchoiden Züge ganz fehlen, bei denen vielmehr die Funktion der Keimdrüsen und der Genitalien normal, ja sogar vielleicht vorübergehend abnorm gesteigert ist.

Bei der großen Mannigfaltigkeit der Erscheinungen des Riesenwuchses ist eine einheitliche Darstellung der Symptomatologie kaum möglich, es scheint mir am zweckmäßigsten, Beispiele aus der Literatur für die einzelnen Typen anzuführen, wobei ich hier schon betonen möchte, daß zwischen diesen Typen alle möglichen Übergänge vorkommen.

Auf die normalen Riesen möchte ich nicht weiter eingehen. Ich habe in der historischen Einleitung schon das Wichtigste über dieselben gesagt.

Von eunuchoiden Riesen erwähne ich den von Launois und Roy beschriebenen 27jährigen Mann (Soc. de biol. 10 Jan. v. 1903). Bei demselben trat das gesteigerte Längenwachstum angeblich im Anschluß an einen Typhus auf.

Ich will nun eine Reihe von Fällen anführen, die akromegale Riesen betreffen, Fälle, bei denen die Funktion der Keimdrüsen normal war. Als erstes Beispiel teile ich einen Fall mit, den ich vor kurzem selbst zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Beobachtung LV: O. B., der „bulgarische Riese", geb. in Groß-Wenkheim bei Bad Kissingen. 37 Jahre alt. Die männlichen Mitglieder der Familie sind fast alle ziemlich groß. Am größten war ein Bruder des Vaters, der 186 cm maß. Der Vater mißt 180 cm. O. B. gibt an, daß er vom 7. Lebensjahr an seine Schulkameraden an Größe zu übertreffen begann. Mit 12 Jahren war er schon so groß wie sein Vater, mit 20 Jahren ca. 206 cm, mit 24 Jahren hat er seine volle Größe (212,5 cm) erreicht. Er diente beim bayerischen Leibregiment und wurde damals nach seiner Angabe vom Generalarzt Dr. Seggel untersucht. Er war zu damaliger Zeit völlig gesund und war dem Militärdienst vollkommen gewachsen. Als junger Mensch hat er angeblich 145 kg gestemmt. Besonders in seinem 18.—19. Jahr soll der Appetit enorm gewesen sein. Es sei ihm ein leichtes gewesen, bei einer Mahlzeit 1 kg Fleisch mit reichlicher Zuspeise zu verzehren. Das Höchstgewicht war 195 kg. An Kopfschmerzen hat er nie gelitten. Die sexuelle Entwicklung war nach seiner Angabe vollkommen normal. Er heiratete im Jahr 1900 eine Frau, die 187 cm hoch ist. Nach einem Jahr gebar sie ein angeblich vollkommen normales, ausgetragenes Kind, das nach vier Wochen starb. Die Frau hatte dann noch später zwei



Abb. 81. Riesenwuchs (Beob. LV.) und hypophysärer Zwerg (Beob. XLIV). Das normale Individuum mißt 183 cm.



Abb. 82. Schädel eines Riesen (Beob. LV).

Frühgeburten, ca. im fünften Monat. Die Potenz soll bisher angeblich nicht abgenommen haben. Vor sechs Jahren erkrankte er an Influenza und seither „hat er es mit dem Husten zu tun". Der rechte Lungenflügel sei defekt.

Der Mann mißt jetzt 210 cm; da eine deutliche Kyphose besteht, so ist seine Angabe, daß er früher 212,5 cm gemessen habe, sehr wahrscheinlich. Die Spannweite beträgt 220 cm, die Schulterbreite 52 cm, der Brustumfang 118 cm, die Taille 100 cm. Distanz der Spina ant. sup. bis zum Boden 124.

Es besteht, wie schon erwähnt, deutliche Kyphose, die enormen Schulterblätter stehen deutlich ab. Die Klavikeln sind mächtig entwickelt. Der Umfang des Oberarms beträgt 29 cm, er soll früher, als der Patient noch sehr muskulös war, 68 (?) cm betragen haben.

Die Distanz vom Malleol. ext. des Handgelenks bis zur Spitze des Mittelfingers beträgt 27 cm.

Der größte Handumfang 30,5 cm. Der größte Umfang über den Metakarpophalangealgelenken 27 cm.

Der Mittelfinger vom Metakarpophalangealgelenk bis zur Fingerspitze 14 cm. Der Umfang des Daumens 9 cm.

Distanz der Spina ant. sup. bis zum oberen Rand der Patella 57 cm, Fußlänge 33,5 cm. Umfang über Sprunggelenkferse 43 cm, Länge der großen Zehe 9,5 cm; Umfang derselben 11 cm. Der Kopf ist enorm. Der frontookzipitale Umfang beträgt 67 cm. Der okzipitomentale Umfang 76 cm. Die Arcus superciliares springen sehr stark vor. Ebenso die Jochbeine. Es besteht deutliche Prognathie. Die vorderen oberen Schneidezähne stehen um 1,5 cm auseinander. Das Gebiß ist vollkommen normal; es fehlt nur ein Zahn. Auch der Gaumen ist normal. Die Zunge ist unproportioniert groß. Der Gaumen ist proportioniert. Der kleinste Halsumfang beträgt 42 cm. Das Pomum Adami springt deutlich vor. Die Schilddrüse ist palpabel und proportioniert. Die Stimme ist sehr tief und laut. Die Behaarung ist sehr reichlich. Der Schnurrbart gut entwickelt, er muß sich alle zwei Tage rasieren. Die Brust und die Linea alba ist in breiter Ausdehnung behaart. Die Extremitäten sind stark behaart. Auch die Behaarung am Genitale, am Perineum und in den Achselhöhlen ist reichlich. Das Genitale ist vollkommen den Verhältnissen entsprechend. Herzdämpfung: oberer Rand der 5. Rippe, linker Sternalrand, 7½ cm nach links vom linken Sternalrand. Herztöne rein. Es besteht leichte Tachykardie (105).

Das Orthodiagramm ergibt eine größte Herzbreite von 13 cm, Breite des Aortenschattens 7 cm. Diese Maße sind verhältnismäßig sehr klein. Tuberkulöse Affektion beider Lungenspitzen. Der Magen ist enorm groß, sackartig, reicht bis 20 cm unter den Nabel. Die gewöhnliche Wismutmahlzeit reicht gerade aus, um den Magengrund zu füllen.

Blutuntersuchung:	Hämoglobin (nach Sahli)	80 %,
	Erythrocyten	5 720 000,
	Leukocyten	5600, davon
	Neutroph. P.	65 %,
	Lymphoc.	20 %,
	gr. Mono.	9 %,
	Eos.	6 %.

Die Untersuchung des Harns ergibt: Zucker 0, Albumen 0, Urobilin 0, Indikan +.

Augenbefund (Dozent Ulbrich): Die Pupillendistanz beträgt 72 mm (normal ca. 65). Die Länge der Lidspalten 33 mm (normal 28).

Dagegen sieht man die Bulbi abnorm weit nach allen Seiten frei liegen und die Hornhautbreite ist nicht größer als der normale Durchschnittswert beträgt (11 mm). Augenhintergrund normal, Visus und Gesichtsfeld auch für Farben normal.

Das Röntgenogramm der Hand zeigt vollkommen normale Ossifikation, die Vergrößerung betrifft Knochen und Weichteile ziemlich gleichmäßig.

Das Röntgenogramm des Schädels zeigt die enormen Verhältnisse. Man sieht die Stirn- und Kieferhöhlen bedeutend erweitert, ferner die deutliche Prognathie des Unterkiefers; die Knochen des Schädeldaches sind enorm verdickt, die Nähte stark vorspringend; besonders auffallend ist die enorme Protuberantia occipitalis externa.

Die Sella ist stark vergrößert und vertieft, die Processus clinoidei posteriores sind deutlich, die anteriores weniger deutlich zu sehen. Der Sellaeingang ist verhältnismäßig nicht sehr weit (Abb. 82).

Es handelt sich in diesem Fall also um einen typischen akromegalen Riesen. Die Akromegalisierung scheint schon ziemlich frühzeitig eingesetzt zu haben und ganz allmählich vorgeschritten zu sein. Wenigstens vermag der Mann keine sicheren Angaben darüber zu machen, wann die Vergröberung der Gesichtszüge und die Prognathie sich zu entwickeln begann. Er gibt an, daß seine Hände und Füße in den letzten 10 Jahren nicht wesentlich größer geworden seien. Einen Anhaltspunkt haben wir an der Kyphose. Während des Militärdienstes, also vor ca. 14 Jahren, soll diese nicht bestanden haben. Einen weiteren Anhaltspunkt bietet die Abnahme der Muskelkraft, die um das 20. Jahr herum geradezu enorm gewesen sein muß. Die in den letzten Jahren sich entwickelnde Lungentuberkulose kann man für den Verfall sicher nur zum kleinen Teil verantwortlich machen. Anzeichen gesteigerten Hirndrucks liegen bei diesem Patienten noch nicht vor; damit steht der Röntgenbefund, der hauptsächlich eine Vertiefung des Sellabodens zeigt, in Einklang. Besonders wichtig ist in diesem Falle das Verhalten der Keimdrüsen. Die Funktion der Genitalien ist bis zum jetzigen Zeitpunkt völlig normal. Der Patient ist jedenfalls bis ca. zu seinem 30. Jahr zeugungsfähig gewesen. Man könnte höchstens sagen, daß der frühe Tod des ersten Kindes und die beiden folgenden Frühgeburten der Frau auf eine verminderte Wertigkeit des Samens hindeuten, doch scheint mir diese Annahme recht gewagt. In Übereinstimmung mit der sexuellen Potenz finden wir die Dimensionen des Skeletts und die Behaarung normal, letztere sogar abnorm stark entwickelt.

Auch der Riese von Huchard und Launois hatte 2 Kinder. Das abnorme Größenwachstum begann hier im 12. Lebensjahr. Mit 18 Jahren war er 197 cm hoch. Das Genitale war völlig normal entwickelt. Er erreichte das Alter von 60 Jahren und bot dann typische akromegale Erscheinungen dar. Die Sella turcica war nußgroß. Bei der Autopsie fand sich der Vorderlappen sklerosiert. Man hat diesen Fall als Beweis gegen die Überfunktionstheorie der Akromegalie herangezogen. Wohl mit Unrecht, da man sich vorstellen kann, daß im hohen Alter die akromegalen Erscheinungen mit einer sekundären Sklerosierung der Hypophyse nicht ohne weiters zurückgehen müssen.

Eine allerdings nur kurz währende abnorme Steigerung der Potenz zeigt der Fall von Buday und Jancso. Mit 17 Jahren war dieses Individuum sehr potent und führte den Koitus jede Nacht 4—6 mal aus. Vom 20. Jahr an wurde er allmählich impotent. Bemerkenswert ist bei diesem Fall, daß er mit 20 Jahren nur 163 cm hoch war. Nun begann er erst bedeutend zu wachsen und erreichte mit 35 Jahren eine Höhe von 198 cm. Er bot jetzt deutliche akromegale Erscheinungen dar; es fand sich ein großer Hypophysentumor, das Genitale war atrophiert, die Unterlänge war sehr bedeutend; es bestand ein Genu valgum, die Epiphysenfugen waren verknöchert (das abnorme Wachstum hatte seit 2 Jahren aufgehört). In diesem Falle finden wir schon eine Art Späteunuchoidismus mit Akromegalie kombiniert. Sehr bemerkenswert ist, daß trotz der gesteigerten Genitalfunktion zwischen dem 17. und 20. Jahr die Epiphysenfugen sich offen erhalten haben.

Als einen Fall, bei dem der Beginn des Späteunuchoidismus später fällt, möchte ich den von Cushing beschriebenen auffassen. Der 35jährige Patient stammte aus einer gesunden Familie. Der Vater war 6 Fuß hoch. Der Patient begann erst mit 13 Jahren enorm rasch zu wachsen, mit 19 Jahren war er 6 Fuß 4 Zoll hoch, wog 200 Pfund und war von ungewöhnlicher Kraft. Er war intelligent, ein guter Student und hatte „aside from an uncontrolled libido sexualis" gute Manieren. Mit 35 Jahren bot er deutliche Zeichen der Akromegalie dar. Besonders bemerkenswert scheint mir dabei die erst in der letzten Zeit auftretende Fettsucht, die, soweit ich aus der Abbildung ersehen kann, den eunu-

choiden Typus zeigt, ferner das Fehlen des Bartes und die eunuchoide Behaarung. „He has practically no beard and except for a scant pubic growth of feminine distribution the skin of the trunk and extremities is practically hairless.“ Kopfhaar war reichlich.

Auch in dem von Levi und Franchini beschriebenen Fall kam es zu einer späteunuchoiden Fettsucht.

Das abnorme Wachstum hatte bei dem 66jährigen Individuum im Alter von 8—10 Jahren begonnen, die sekundären Geschlechtscharaktere waren zur Zeit der Pubertät anscheinend normal entwickelt, es kam aber nur selten zur Erektion, auch bestand nie besondere Libido. Das äußere Genitale war normal, die geistige Entwicklung ebenfalls. Er war immer muskelschwach, in den letzten Jahren entwickelte sich Fettsucht, die Akren zeigten durchwegs eine bedeutende Vergrößerung, es bestand cervikodorsale Kyphose, kurz Zeichen einer wohl seit langer Zeit allmählich erfolgenden Akromegalisierung. Die Epiphysenfugen waren geschlossen.

Ich führe nun mehrere Beispiele für den eunuchoiden Typus an, bei dem von Jugend an Ausfallserscheinungen von seiten der Keimdrüsen Einfluß auf die Skelettbildung nehmen. Hierher gehört der Riese Charles, der von Launois und Roy beschrieben wurde. Bei demselben betrug die Körperlänge im 30. Lebensjahr 204 cm. Die Unterlänge überragte die Oberlänge bedeutend. Der Penis war klein, die Testikeln waren von sehr geringer Größe und die Prostata war klein. Es waren bei ihm einigemale Erektionen, aber nicht Ejakulationen aufgetreten. Die Behaarung am Stamm war typisch eunuchoid. Die Epiphysenfugen waren völlig offen. Im späteren Alter traten akromegale Züge auf.

Ein ausgesprochener Fall findet sich bei Cushing, den ich wegen seiner Monstrosität genauer anführen will.

36jähriger Mann; er war schon als Knabe abnorm groß, besonders vom 15. Lebensjahr an wuchs er enorm. Seit 10 Jahren ist er krank und schwach. Bei der Autopsie maß der Körper 251,5 cm; die Haut ist zart, Behaarung am Kopf gut, kein Bartwuchs, keine Achselhaare, spärliche Behaarung der Schamgegend. Die Genitalien sind klein, die Hoden atrophiert. Die distale Epiphysenfuge des Radius ist noch offen, alimentäre Glykosurie negativ. Es bestehen deutliche akromegale Symptome. Sella turcica ist sehr vergrößert (2,2 zu 2,7 cm), die Hypophyse besteht größtenteils aus einer Cyste.

Auch bei solchen eunuchoiden Riesen können die akromegalen Veränderungen sehr bedeutend sein. Auch eunuchoide Riesen weiblichen Geschlechts sind bekannt. Als Beispiel führe ich die Lady Aama an, die von Woods Hutchinson beschrieben wurde. Sie war ungefähr 17—19 Jahre alt, 244 cm lang; die Unterlänge überragte stark die Oberlänge, Hände und Unterkiefer waren sehr groß. Das Genitale war infantil, der Mons veneris war wenig entwickelt, die großen Schamlippen waren platt, die Klitoris war gut entwickelt und ähnelte einem schlecht ausgebildeten Penis. Die Ovarien waren beiderseits ganz klein, in granulöse Massen verwandelt. Die Hypophyse war vergrößert, die Sella turcica war zerstört. Die Mammae waren vollkommen hypoplastisch.

Ich glaube, daß die angeführten Beispiele genügen, um die ungeheuere Mannigfaltigkeit der Erscheinungen bei den pathologischen Formen des Riesenwuchses zu zeigen. Die Symptome des Eunuchoidismus resp. Späteunuchoidismus sind mit denen der Akromegalie in der verschiedensten Weise kombiniert. Wenn wir aber von den ganz seltenen Fällen von reinem eunuchoiden Riesenwuchs absehen, so finden wir zwar die Erscheinungen von Eunuchoidismus resp. Späteunuchoidismus sehr häufig, aber durchaus nicht immer, während die Erscheinungen der Akromegalie so gut wie regelmäßig vorhanden sind, oder sich doch später entwickeln. In dieser Beziehung ist die Einteilung der pathologischen Riesen von Launois und Roy sehr richtig, wenn sie auch den ungemein verschiedenen Typen nicht völlig gerecht wird.

Pathogenese. Wenn wir uns nun der Pathogenese des Riesenwuchses zuwenden, so ist zuerst zu untersuchen, ob die Brissaud - Meigesche Formel, die auch von Launois und Roy vertreten wird, imstande ist, die mannigfaltigen Typen des Riesenwuchses zu erklären. Brissaud und Meige haben die Ansicht ausgesprochen, daß der Riesenwuchs nichts anderes sei als eine in der Jugend d. h. vor erfolgtem Epiphysenschluß einsetzende Akromegalie. Ein großer Unterschied zwischen der Akromegalie und dem pathologischen Riesenwuchs besteht nun vor allem im Verhalten der Keimdrüsen. Ich muß hier nochmals auf den fundamentalen Unterschied im Verhalten der Generationdrüse und der interstitiellen Drüse bei der typischen Akromegalie hinweisen. Erstere zeigt ev. vorübergehende Steigerung ihrer Funktion, sehr häufig aber treten sehr frühzeitige Störungen oder völliges Erlöschen ihrer Funktion ein, während die Funktion der interstitiellen Drüse eher stärker betont ist, jedenfalls aber, abgesehen von ganz seltenen Fällen, im Verlauf der Krankheit keine Störungen aufweist. Beim Riesenwuchs sehen wir nur in einzelnen Fällen dieses Verhalten. In der Mehrzahl der Fälle treten schon von Anfang an die Erscheinungen des Eunuchoidismus stark hervor oder es kommt später zu den Erscheinungen des Späteunuchoidismus. Nun haben wir bei der Besprechung der Frühakromegalie ein ähnliches Verhalten der Keimdrüsen kennen gelernt.

Wir haben dort Fälle besprochen, bei denen auch die interstitielle Drüse Störungen ihrer Funktion zeigte. Dies ließe sich gewiß im Sinne der Brissaud-Meigeschen Formel verwenden. Wir haben dort aber auch sichere Fälle von Frühakromegalie kennen gelernt, bei denen es zu den Erscheinungen der Akromegalie kam, während die Epiphysenfugen noch offen waren. Die Funktionssteigerung der Hypophyse allein führt also nicht zum Riesenwuchs. Wir müssen bei demselben eine potenzierte Wachstumstendenz annehmen, die entweder proportioniert sein kann (normale Riesen), die aber meist unproportioniert wird, teilweise durch ein Überwiegen der Hypophysenfunktion, teilweise durch eine Insuffizienz der interstitiellen Drüse und wahrscheinlich noch durch viele andere Momente. Während wir bei der Akromegalie gewiß auch eine Neigung zur Überfunktion und Hyperplasie anderer Blutdrüsen finden, wobei aber die Funktionssteigerung der Hypophyse immer ganz im Vordergrund bleibt, dürfte beim Riesenwuchs die Tendenz zur Steigerung der Funktion des ganzen Blutdrüsensystems zum Wesen der Krankheit gehören. Es dürften sich außer der Hypophyse alle Blutdrüsen an der Hyperplasie in hervorragender Weise beteiligen können, so die Nebennierenrinde, wahrscheinlich auch das chromaffine Gewebe etc. Wie enorm das Pankreas werden kann, zeigen die Autopsien bei dem Riesen Bassoe Peter und bei dem Tambourmajor. Bei ersterem wog das Pankreas 275 g, bei letzterem 250 g. Auch die Keimdrüsen können sich wohl an dieser Hyperplasie mitbeteiligen. Neben dieser Tendenz zur Hyperplasie besteht aber eine Labilität, eine leichte Erschöpfbarkeit des hyperplastischen Blutdrüsensystems; am leichtesten scheint sie bei den Keimdrüsen einzutreten, in denen sich sehr frühzeitig degenerative Prozesse etablieren können, ja es können unter Umständen die Keimdrüsen (und speziell die interstitielle Drüse), die ja zum Unterschied von den anderen Blutdrüsen erst zur Pubertätszeit volle Reife erlangen, überhaupt von vornherein in ihrer Entwicklung gestört werden. Auch die Entwicklung des Nervensystems kann dadurch Schaden leiden. Gerade die monströsen eunuchoiden Riesen sind fast alle geistig minderwertig. Außer den Keimdrüsen zeigen auch die anderen Blutdrüsen meist rasch Erscheinungen des Verfalls. Die Häufigkeit des Diabetes auch bei jugendlichen Riesen ist bekannt. An der großen Hinfälligkeit und Muskelschwäche, die sich oft rasch entwickelt, ist vielleicht eine Degeneration des chromaffinen Gewebes mit schuld. Selbst in der Hypophyse scheinen solche degenerative Prozesse häufig aufzu-

treten, wofern die Individuen ein höheres Alter erreichen. Ich verweise auf den Fall von Huchard und Launois, bei dem sich die Hypophyse sklerosiert fand, oder auf den von Cushing, bei dem die Hypophyse größtenteils in eine Cyste umgewandelt war. Wie rasch sich gerade bei den monströsen Riesen der Verfall einstellen kann, zeigen zahlreiche Beispiele aus der Literatur. Die enorme Muskelkraft, auf die solche Individuen so stolz gewesen waren, macht im Verlauf von wenigen Jahren einer großen Schwäche Platz. Das Blutdrüsensystem hat sich erschöpft und der Organismus welkt nun wie eine durch künstliche Mittel zu rascherem Wachstum getriebene Pflanze rasch dahin. Meist wird bald durch eine interkurrente Krankheit dem Siechtum ein Ende gemacht. Woods Hutchinson zählt 8 Riesen auf, die durchschnittlich im 21. Lebensjahr starben.

Untersuchungen des respiratorischen Stoffwechsels bei Riesen sowohl in der Zeit der Blüte wie des Verfalls wären sehr wichtig. Mir sind solche nicht bekannt. Von sonstigen Stoffwechseluntersuchungen liegen nur Angaben von Levi und Franchini vor, die in einem Fall Vermehrung der Aminosäurenausscheidung, des Ammoniaks und des neutralen Schwefels fanden.

Ich möchte aus den angeführten Gründen eine abnorme Anlage des ganzen Blutdrüsensystems beim Riesenwuchs annehmen und nicht, wie dies von mehreren Autoren getan wird, den Riesenwuchs einfach in das Kapitel Akromegalie einreihen. Wir kennen ja auch noch andere in früher Jugend einsetzende Formen des Riesenwuchses, bei denen wir nicht die Hypophyse, sondern andere Blutdrüsen (die Epiphyse, die Nebennierenrinde, die Keimdrüsen) in den Mittelpunkt der Pathogenese stellen. Es können in solchen Fällen sogar gleichzeitig Erscheinungen der Hypophyseninsuffizienz auftreten (vgl. den Fall von Raymond und Claude). Wie ich aber schon eingangs betonte, scheint mir diese Auffassung noch nicht völlig gesichert. Ich muß offen lassen, ob die hyperplastische Anlage des ganzen Blutdrüsensystems nicht nur eine Teilerscheinung einer abnormen Anlage des ganzen Organismus ist. Wir kennen ja auch einen Riesenwuchs einzelner Gliedmaßen. Ich verweise auf die Mitteilungen von Fischer, Manasse, Wiedenmann, Grünfeld u. a. Für solche abnorme Wachstumstendenzen können wir das Blutdrüsensystem nicht anschuldigen, wenn sich auch nicht selten gleichzeitig gewisse Anomalien desselben z. B. Kryptorchismus derselben Seite finden.

XII. Kapitel.

Vegetationsstörungen, die nicht direkt auf Erkrankungen der Blutdrüsen beruhen.

Das Wort Vegetationsstörung stammt meines Wissens nach von Kundrat. Man versteht darunter jede Entwicklungshemmung. Seit erkannt wurde, daß das Wachstum und überhaupt die normale Entwicklung des Organismus nur durch eine normale Entwicklung des Blutdrüsensystems garantiert wird, geht die moderne Forschungsrichtung dahin, die Ursache der verschiedenen Vegetationsstörungen im Blutdrüsensystem zu suchen. In den vorhergehenden Kapiteln konnte auch bereits eine Reihe von Vegetationsstörungen umrissen werden, die man auf Funktionsstörungen einzelner Blutdrüsen zurückzuführen heute berechtigt ist. Es scheint mir für die folgenden Ausführungen wichtig, dieselben noch einmal kurz zu skizzieren.

1. Ausfall der Schilddrüse führt zum Zwergwuchs; bei diesem finden sich charakteristische Störungen der Ossifikation, bestehend in einem hochgradigen Zurückbleiben in der Entwicklung der Knochenkerne und im Epiphysenschluß, ferner in einer Störung der Entwicklung des Knochenmarks; was aber an Knochen einmal gebildet wurde, ist von abnormer Härte; ferner finden sich Störungen in der Dentition, ferner Störungen in der Entwicklung des Zentralnervensystems, wodurch die Entwicklung der Intelligenz leidet. Ferner finden sich die charakteristischen myxödematösen Hautveränderungen und Störungen in der Entwicklung des Genitales.

2. Die Vegetationsstörung beim endemischen Kretinismus ist nicht nur von der kropfigen Entartung der Schilddrüse abhängig. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die kretinische Noxe auch direkt am Zentralnervensystem und an anderen Blutdrüsen z. B. an der Hypophyse angreift. Die Vegetationsstörungen sind dadurch äußerst mannigfaltig, die Individuen bleiben hochgradig im Wachstum zurück, die Störung der Ossifikation ist aber nicht unproportioniert; es kann die Entwicklungsstörung des Zentralnervensystems einmal stärker hervortreten, ein anderes Mal ist die Wachstumshemmung deutlicher, ein anderes Mal sind vielleicht die Störungen in der Hypophysenentwicklung vorherrschend etc.

3. Ausgesprochene Wachstumshemmung findet sich auch bei Hypophysenerkrankungen, die sich in der Jugend entwickeln. Hier kommt es aber durch eine mehr in den Vordergrund tretende Entwicklungshemmung der Keimdrüsen wenigstens andeutungsweise zu eunuchoiden Dimensionen, ferner zur eunuchoiden Fettverteilung. Störungen in der Entwicklung der Knochenkerne und des Epiphysenschlusses treten anscheinend nur in den schwersten Fällen deutlicher hervor. Die Intelligenz entwickelt sich normal, doch zeigen solche Individuen meist die charakteristischen Gemütsstimmungen.

4. Auch Störungen in der Entwicklung der Nebennierenrinde führen

vielleicht zu bestimmten Vegetationsstörungen; hierüber herrscht aber noch wenig Klarheit.

5. Isolierte Störung in der Entwicklung der Keimdrüsen führt zum Eunuchoidismus mit charakteristischer Fettverteilung, charakteristischen Dimensionen des Skeletts, Offenbleiben der Epiphysenfugen, besonders derjenigen, die sich unter normalen Verhältnissen am spätesten schließen und einer charakteristischen psychischen Stimmung bei normaler Entwicklung der Intelligenz.

Es gibt nun noch eine Reihe von Vegetationsstörungen, die in neuester Zeit häufig mit Erkrankungen der Blutdrüsen in Zusammenhang gebracht werden. Bei einigen derselben ist die Beziehung zum Blutdrüsensystem noch nicht sicher, bei anderen stellen Störungen von seiten der Blutdrüsen nur eine Komponente des Krankheitsbildes dar. Endlich bei anderen möchte ich den Zusammenhang überhaupt ablehnen. Zu dieser großen Gruppe von Vegetationsstörungen rechne ich den echten Infantilismus, den echten Zwergwuchs, die Chondrodystrophie, den rachitischen Zwergwuchs und den Mongolismus. Bei der Besprechung der einzelnen Krankheiten wird die Stellung zum Blutdrüsensystem besonders berücksichtigt werden. Auf den Zwergwuchs bei Mikro- und Porencephalie wird nicht weiter eingegangen werden. Den Zwergwuchs bei Hydrocephalus habe ich bei der hypophysären Dystrophie besprochen.

I. Der Infantilismus.

Historisches. Die ersten Fälle von Menschen, die zeitlebens auf kindlicher Entwicklungsstufe stehen geblieben sind, wurden von Dancel und Baillarger beschrieben. Der Fall von Dancel betraf eine 24jährige Frau, die 94 cm hoch war und die geistige und körperliche Entwicklung eines 4—5jährigen Mädchens zeigte. Den Namen Infantilismus hat Lasegue geprägt. Er bezeichnete damit einen Zustand der Persistenz der psychischen und physischen Kennzeichen des Kindes beim Erwachsenen. Die erste genaue Beschreibung finden wir bei Lorain. Er beschreibt eine Form des Infantilismus, welche er definiert als: „Characterisée par la débilité, la gracilité et la petitesse dus corps, par une sorte d'arrêt de développement, qui porterait plutôt sur la masse de l'individu que sur un appareil spéciale: en un mot des sujets atteints d'une juvénilité persistente qui retarde indéfiniment chez eux l'établissement integral de la puberté.“ Lorain und sein Schüler Faneau de la Cour geben schon an, daß die verschiedensten Schädlichkeiten, welche den kindlichen Organismus treffen, zum Infantilismus führen können.

Die Diskussion wurde besonders lebhaft in der französischen und italienischen Literatur geführt, seit Brissaud eine Form des Infantilismus aufstellte, welche er auf eine Insuffizienz der Schilddrüse im Kindesalter zurückführte. Brissaud meint, daß der Typus Lorain einen dystrophischen Zustand darstelle, der hervorgerufen und unterhalten werde durch eine chronische kongenitale oder erworbene Krankheit während der Wachstumsperiode.

Die Anschauungen Brissauds sind in neuerer Zeit besonders von Bauer vertreten worden. Bauer will nur den type Brissaud als echten Infantilismus bezeichnet wissen und trennt alle übrigen Formen als chétivisme vom type Brissaud ab. Noch weiter als Brissaud gingen Hertoghe und später Ausset-Breton; sie sehen in allen Formen des Infantilismus den Ausdruck einer kongenitalen Schädigung der Schilddrüsenfunktion und suchen so alle Formen wieder auf eine einheitliche Basis zu stellen.

Dieser Anschauung ist zuerst Ferranini entgegengetreten. Ferranini trennt wieder die beiden Typen des Infantilismus und bezeichnet den type

Lorain als Folgezustand einer Entwicklungsverkümmerung, den type Brissaud als Folgezustand eines Entwicklungsstillstandes. Ferranini hebt die Bedeutung kongenitaler oder früh erworbener Herzfehler in der Pathogenese des Infantilismus hervor (kardiodystrophischer Infantilismus). Ähnliche Anschauungen vertreten Carré und Gilbert und Rathery. In neuester Zeit hat sich besonders E. Levi den Anschauungen Brissauds widersetzt, indem er betont, daß die echten Infantilismen nicht alle auf Schilddrüseninsuffizienz zurückzuführen seien. Der type Lorain sei ebenfalls als echter Infantilismus zu bezeichnen. Früher hatte auch schon Sante de Sanctis die beiden Typen wieder scharf getrennt und die Bedeutung verschiedener Faktoren für die Genese des Lorainschen Typus hervorgehoben, wie Gefäßhypoplasie, Chlorose, Disposition zur Tuberkulose, Lues hereditaria, in frühester Jugend erworbene Malaria, Pellagra der Eltern (Agostini) etc. De Sanctis trennte ferner die reine Form des psychischen Infantilismus von der Idiotie ab. Er suchte auch zuerst durch Veränderungen im Blutdrüsensystem die Genese des Lorainschen Typus zu erklären. Die Verzögerung der körperlichen und psychischen Entwicklung sei niemals das Resultat der isolierten Alteration einer einzelnen Blutdrüse, sondern wird erzeugt durch eine „deviation de la fonction harmonique formative-protéctrice de toute les glandes à sécretion interne“. In einer interessanten Studie hat G. Anton die psychische Seite des Infantilismus geschildert. Anton unterscheidet zwischen dem generellen und dem partiellen Infantilismus. Der generelle Infantilismus wurde von Anton definiert als „eine Entwicklungsstörung, die den ganzen Organismus auf kindlichem Typus zurückbleiben läßt, aber die Fortpflanzung des Individuums im Sinne seiner Gattung verhindert. Dabei bleiben nicht nur die körperlichen Merkmale, sondern vielfach auch die seelischen Eigenschaften des Kindes fortbestehen.

Zum generellen Infantilismus rechnet Anton:

A. Den Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus.
B. Den Mongolismus.
C. Den Infantilismus durch Fehlen oder Verkleinerung des Genitales.
D. Den Infantilismus mit primärer Erkrankung der viszeralen Drüsen, besonders der Nebennieren, der Thymusdrüse und der Bauchspeicheldrüse.
E. Den Infantilismus dystrophicus, mit folgenden ätiologischen Unterarten:

Infantilismus bei Gefäßaplasie;
- bei primären Gehirnerkrankungen, einseitig oder doppelseitig;
- bei erblicher Syphilis;
- bei Alkoholismus oder anderen Vergiftungen (Blei, Quecksilber etc.) der Eltern;
- bei früherworbenen anderweitigen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen, wie Tuberkulose, Chlorose und Herzfehler;
- durch Verkümmerung in schlechten hygienischen Verhältnissen und durch mangelhafte Ernährung des Kindes.

Von den partiellen Infantilismen erwähne ich besonders den Infantilismus, bestehend in Verkleinerung der Genitalorgane und den reinen psychischen Infantilismus.

Besonders hervorheben möchte ich endlich die ausgezeichnete Studie di Gasperos. Hier finden sich fünf Fälle ausführlich beschrieben, die, wie wir später sehen werden, schöne Beispiele des echten Infantilismus sind. Besonders sorgfältig ist auch die psychische Seite des Problems bei di Gaspero behandelt.

Eine Trennung des Infantilismus in zwei Formen finden wir auch bei

Schüller. Schüller unterscheidet einen dystrophischen, durch hereditäre oder in früher Jugend erworbene Krankheiten bedingte Form von einer Form, deren Pathogenese durch Erkrankung einer bestimmten Blutdrüse (Thyreoidea, Hypophyse etc.) schon durchsichtig sei.

Das regelmäßige Zurückbleiben in der Genitalentwicklung bei dem von Lorain geschilderten Typus verleitete viele dazu, die verschiedensten Zustände, bei welchen das Genitale mehr oder weniger hypoplastisch bleibt, als Infantilismus zu bezeichnen. So finden wir in der Literatur zahlreiche Fälle von echtem Riesenwuchs unter dem Titel Infantilismus plus Gigantismus veröffentlicht. Wir finden ferner zahlreiche Fälle als Infantilismus veröffentlicht, deren Beschreibung vollkommen auf jene paßt, die im vorhergehenden Kapitel als Eunuchoide bezeichnet wurden, oder auf Fälle, die wenigstens als Übergangsformen zwischen Eunuchoiden und echten Infantilen aufgefaßt werden müssen. Dieses ist besonders in den neuesten Darstellungen dieses Gegenstandes durch Peretz und Pende der Fall. In der Abhandlung von Peretz finden wir fast alle mit Entwicklungsstörungen einhergehenden Blutdrüsenerkrankungen dem Infantilismus zugerechnet. Sogar dem Hypergenitalismus werden infantile Züge zugesprochen. Als infantilisme réversif ou tardif wurden von Gandy Fälle bezeichnet, bei denen nach vollendeter Entwicklung eine Rückbildung der Genitalien und der sekundären Geschlechtscharaktere eintrat (vgl. den Späteunuchoidismus, Kapitel X). Einen besonders begeisterten Vertreter hat die Blutdrüsentheorie besonders in Pende gefunden, der eine pluriglanduläre Erkrankung als Ursache des Infantilismus annimmt. Er bezeichnet den Infantilismus kurzweg als eine Erkrankung des Blutdrüsensystems und wendet sich gegen die von Anton und anderen vertretene Anschauung, daß es auch einen dystrophischen ektoglandulären, von einer Erkrankung der endokrinen Drüsen unabhängigen Infantilismus gibt.

Man sieht, daß es kaum einen Begriff in der medizinischen Literatur gibt, über den mehr Verwirrung herrscht als über den des Infantilismus.

Der Name Infantilismus kann sicherlich leicht zu Mißverständnissen Anlaß geben, da bei jeder Art von Entwicklungshemmung infantile Züge erhalten bleiben. Ich glaube aber doch, daß eine klare Definition möglich ist, wenn wir uns daran halten, daß der kindliche Organismus nicht nur durch das noch unentwickelte Genitale und die kindliche Psyche, sondern, wie besonders Breus und Kolisko und Tandler betonen, durch bestimmte Körperdimensionen ausgezeichnet ist.

Begriffsbestimmung. Wir können daher den reinen Infantilismus kurzweg definieren als ein Stehenbleiben auf der infantilen Entwicklungsstufe und haben dabei hauptsächlich folgende Momente zu berücksichtigen: das Genitale und die Vita sexualis bleibt unentwickelt oder entwickelt sich nur mangelhaft, dasselbe gilt von den sekundären Geschlechtscharakteren, die Involution des lymphatischen Apparates ist eine mangelhafte, das Wachstum ist mangelhaft, die Ossifikation, d. h. das Auftreten der Knochenkerne und der Epiphysenschluß ist verzögert; die kindlichen Dimensionen des Körpers bleiben ganz oder teilweise erhalten, d. h. die Unterlänge bleibt der Oberlänge gleich oder, was häufiger ist, überragt dieselbe nur wenig; die Beckenform ist weder männlich noch weiblich sondern infantil und endlich bleibt die psychische Entwicklung zurück; solche Individuen weisen durchaus nicht grobe Intelligenzdefekte auf, nur ihre Psyche bleibt kindlich.

Für die Begriffsbestimmung des Infantilismus ist meines Erachtens nach folgende Überlegung maßgebend, die die Stellung des Blutdrüsensystems in der Pathogenese des Infantilismus zu präzisieren gestattet. Wenn der Infantilis-

mus durch ein Stehenbleiben des ganzen Organismus auf kindlicher Entwicklungsstufe zustande kommt, dann ist es verständlich, daß sich auch die Keimdrüsen nicht weiter entwickeln. Man hat aber dabei bisher nicht genügend berücksichtigt, daß die Keimdrüsen im Blutdrüsensystem insofern eine Sonderstellung einnehmen, als sie, wenn auch von frühester Jugend auf funktionierend und die Entwicklung des Organismus beeinflussend, ihre volle Reife erst in der Pubertät erlangen, während die anderen Blutdrüsen schon beim Neugeborenen voll entwickelt sind. Somit ist das Zurückbleiben der Keimdrüsenentwicklung beim Infantilismus nur ein dem ganzen Krankheitsbild untergeordnetes Symptom. Wir finden daher beim Infantilismus nie jene tiefgehenden Entwicklungsstörungen wie beim Eunuchoidismus. Das G e n i t a l e i s t e b e n k i n d l i c h u n d d i e K e i m d r ü s e n f u n k t i o n i e r e n w i e k i n d l i c h e K e i m d r ü s e n, während beim Eunuchoidismus die Keimdrüsen eventuell gar nicht funktionieren oder geringe Inseln des Keimdrüsengewebes sich dem Alter entsprechend weiter entwickelt haben, wodurch es zu einer ganz ungenügenden und infolge der mangelhaften Entwicklung des Hilfsapparates fehlerhaften Funktion kommt; man sieht daraus, daß die infantilen Keimdrüsen resp. das infantile Genitale sich von denen beim Eunuchoidismus wesentlich unterscheiden.

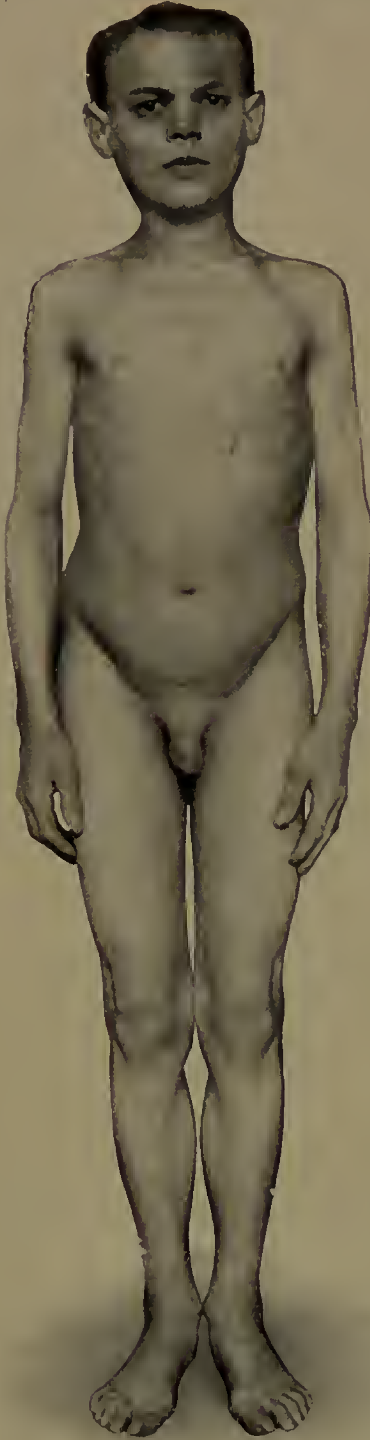


Abb. 83. Echter Infantilismus (Beob. LVI).

Wenn der echte Infantilismus durch ein Stehenbleiben des ganzen Organismus auf kindlicher Entwicklungsstufe zustande kommt, so bleibt das Blutdrüsensystem ebenso kindlich wie das Skelett oder der hämatopoietische Apparat oder das Zentralnervensystem; es ist daher die Entwicklungshemmung des Blutdrüsensystems der des ganzen Organismus nur koordiniert und wir können daher, wenn diese Prämissen zutreffen, den Infantilismus nicht zu den primären Blutdrüsenerkrankungen rechnen. Es scheint mir aber dann auch nicht mehr gerechtfertigt, scharf abgegrenzte Krankheitsbilder, die auf primärer Erkrankung oder Entwicklungshemmung einer bestimmten Blutdrüse beruhen wie das kindliche Myxödem, die jugendlich hypophysäre Dystrophie oder den Eunuchoidismus als Infantilismus zu bezeichnen.

Bevor ich auf die Symptomatologie des echten Infantilismus und auf die

Begründung der eben geäußerten Anschauung eingehe, möchte ich erst einige typische Fälle von echtem Infantilismus mitteilen.

Beobachtung LVI: H. J., 20 Jahre alt; mit 7 Jahren Commotio cerebri durch Sturz von einem Baum. Gegenwärtig Erscheinungen einer gutartigen Pylorusstenose mit Dilatation des Magens und Hypersekretion. Seit ½ Jahr Tetanie.

Gesamtlänge	142½ cm
Unterlänge	69 „
Spannweite	143 „



Abb. 84. Röntgenbild der Hand bei echtem Infantilismus. (Beob. LVI.) Verzögerung des Epiphysenschlusses.

Sieht wie ein 13jähriger Junge aus. Gesichtsausdruck und psychisches Verhalten vollkommen kindlich. Kopfhaar reichlich. Barthaare, Haare in den Axillen und am Mons veneris fehlen; weiche Flaumhaare im Gesicht. Penis klein, beide Hoden klein. Keine Libido, seltene schwache Erektionen erst seit einiger Zeit, keine Ejakulation. Die Epiphysenfugen am Handskelett sind fast noch völlig offen.

Vor zwei Jahren Tetanie, im Anschluß daran leichte Erscheinungen von Hyperthyreose.

Beobachtung LVII: K. W., 8 Jahre, Eintritt in die Klinik November 1910. Mit vier Jahren allmähliche Verschlechterung des Gehvermögens. Der

Kleine blieb auch geistig zurück, wiederholt zum dritten Male die erste Volksschulklasse.

Typische progressive Muskelatrophie, auf deren Schilderung hier verzichtet werden kann.

Gesamtlänge 117 cm, Kopfumfang 51 cm, Brustumfang 57 cm, Bauchumfang 55 cm, Proc. corac.-olecr. 25,5 cm, Spina iliac. bis Mall. int. 56 cm.



Abb. 85. Infantilismus bei progr. Muskelatrophie.

Beide Schilddrüsenlappen deutlich fühlbar.

Die Zunge ist groß, sieht immer etwas zwischen den Zähnen heraus. Nasenwurzel nicht eingezogen, Haut überall elastisch, fühlt sich feucht an.

Es besteht Kryptorchie.

Pilokarpin 0,01, minimaler Schweiß, minimale Salivation.

0,001 Adrenalin, starke Wirkung auf Puls und Blutdruck, deutliche diuretische Wirkung, keine Glykosurie.

Leukocyten	9400, davon
Neutroph.	55,1 %,
Gr. Mono.	8,3 %,
Lymphoc.	33,3 %,
Eos.	3,3 %.

Vom 14. an täglich eine Thyreoidintablette. Am 18. Dez. 0,001 Adrenalin. Starke Wirkung auf Puls und Blutdruck, jetzt 1,43 g Zucker im Harn.

Der Puls steigt unter dem Einfluß der Thyreoidinmedikation, welche ca. 6 Wochen fortgesetzt wurde, kaum an, keine Intoxikationserscheinungen.

Die Röntgenuntersuchung der Handwurzelknochen ergab bei Eintritt folgendes: Die distale Ulnaepiphyse, welche im 7. Jahr normalerweise schon angelegt ist, fehlt hier im 8. Jahr vollständig.

Die Knochenkerne des Handwurzelskelettes sind abnorm klein.

Nach sechswöchentlicher Thyreoidinbehandlung wurde die Röntgenuntersuchung des Handskelettes wiederholt, ohne eine nennenswerte Änderung zu ergeben.

Es handelt sich in diesem Fall um eine typische, sehr früh einsetzende progressive Muskelatrophie, verbunden mit einer Entwicklungshemmung. Diese ist sowohl körperlich (abnorme Kleinheit, Kryptorchie etc.), als auch geistig. Die große Zunge ließ an Myxödem denken, es ergaben sich sonst aber bei sorgfältigem Nachsuchen gar keine Zeichen des Myxödems. Durch die Thyreoidinmedikation ließ sich im Verlauf von 6 Wochen keine Beschleunigung der Ossifikation erzielen.

Beobachtung LVIII: R. R., 20 Jahre. Eintritt Mai 1912. Mehrere Fälle von Tuberkulose in der Familie. Patientin hat erst mit drei Jahren gehen gelernt. Seit Kindheit Conjunctivitis ekzematosa. Sie blieb von Jugend an im Wachstum und in der geistigen Entwicklung zurück: sie hat jetzt die Psyche eines 8—10jährigen Kindes. Obwohl sie wegen ihrer Augen die Schule nicht besuchte, kann sie lesen und schreiben, sie hat auch Interesse für häusliche Sachen.

Körperlänge 127 cm, Spannweite 128 cm, Unterlänge (Spina ant. sup. bis Mall. ext.) 63½ cm.

Behaarung in den Axillen und am Genitale sehr spärlich.

Adenoide Vegetationen im Nasen-Rachenraum. Drüsen am Hals, in der Kubita und Leistengegend etwas vergrößert. Leichte horizontale Riefung der Zähne. Leichte Säbelscheidenform der Beine, aber sonst nirgends Zeichen schwererer Rachitis.

Die Mammae beiderseits deutlich entwickelt. Wenig Drüsensubstanz fühlbar. Erste Menstruation vor zwei Tagen, schwach.

Leukocyten	7700, davon
Neutroph.	61 %,
Lymphoc.	32 %,
Gr. Mono.	5 %,
Eos.	2 %.

Röntgenologisch: Sella turcica normal, keine peribronchialen Lymphdrüsen.

Grober Nystagmus beiderseits. Markhaltige Nervenfasern, sonst Augenhintergrund normal.

Röntgenuntersuchung des Handskelettes: Die Ossifikation entspricht ungefähr der bei einem 15—16jährigen Individuum.

Beobachtung LIX: B. B., 14 Jahre alt, Eintritt Mai 1912. Im ersten Lebensjahr angeblich Kopf und Bauch sehr groß, später gute Entwicklung, konnte mit zwei Jahren gehen, mit drei Jahren sprechen. Zurückbleiben in der körperlichen Entwicklung, hauptsächlich seit dem ersten Lebensjahr. Geistige Entwicklung ziemlich gut. Psyche kindlich. Körperlänge 111 cm, Unterlänge 62 cm, Spannweite 113,5 cm, Länge der Arme 38 cm.

Graziles, schwächliches Individuum, mager, sieht aus wie ein achtjähriger Knabe. Blässe. Der Kopf verhältnismäßig groß (Umfang 54 cm), Tubera frontalia etwas vorspringend.

Adenoide Vegetationen im Nasen-Rachenraum, Tonsillen vergrößert, am Hals, in der Leistenbeuge, überall bis bohnengroße Drüsen tastbar.

An den Schneidezähnen des Unterkiefers deutliche parallele Riefungen. Leichte Form des Pectus carinatum. Etwas Lordose der Lendenwirbelsäule. Leichte Affektion der Lungenspitzen beiderseits.

Erythrocyten	2,8 Millionen,
Hämogl.	60 %,
Leukocyten	10 400, davon
Neutroph.	52,0 %,
Lymphoc.	41,0 %,
Gr. Mono.	2,5 %,
Eos.	4,0 %,
Mastzellen	0,5 %.



Abb. 86. Infantilismus (Beob. LIX).

Leichte Poikilocytose. Röntgenologisch Schädeldach dünn, Sella turcica normal. Für Thymusrest röntgenologisch kein Anhaltspunkt. Strabismus divergens rechts, beide Papillen etwas verwaschen und blaß, sonst Augenhintergrund und Visus normal.

Röntgenuntersuchung der Hand: Das Handskelett entspricht ungefähr dem eines 10jährigen Knaben.

Symptomatologie. Die Wachstumsstörung ist beim echten Infantilismus gewöhnlich eine sehr bedeutende. Das Skelett zeigt dabei das Erhaltensein der kindlichen Dimensionen, d. h. die Unterlänge überragt die Oberlänge nicht oder wenigstens nur um ein geringes. Der Kopf ist unverhältnismäßig groß,

die Knochen sind grazil, der Nabel steht tief, das Becken ist weder männlich noch weiblich, sondern infantil. Das Auftreten der Knochenkerne und der Epiphysenschluß ist verzögert.

Das Genitale bleibt auf kindlicher Entwicklungsstufe stehen, es hat die Größe und Dimensionen eines kindlichen Genitales; es handelt sich daher auch nicht um einen Ausfall der Genitalfunktion, sondern um eine Funktion, wie sie dem kindlichen Alter entspricht. Dementsprechend bleibt auch die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere zurück. Auch die Vita sexualis ist eine kindliche.

Der lymphatische Apparat zeigt eine mangelhafte Involution, wir finden daher häufig eine verhältnismäßig große Zahl von Lymphocyten im Blut, es braucht deshalb nicht ein ausgesprochener Status lymphaticus vorhanden zu sein, wenn es auch nicht unwahrscheinlich ist, daß die Schädlichkeit, die den Infantilismus erzeugte, oft auch zu einem Status lymphaticus führt. Auch die Anämie, die man nicht selten beim Infantilismus findet, kann als eine direkte Folge dieser Noxe betrachtet werden.

Das Kopfhaar ist gewöhnlich reichlich, die Behaarung am Stamm fehlt meist aber nicht immer vollständig. Die Behaarung der Schamgegend und des Perineums ist meist sehr spärlich oder fehlt. Dasselbe gilt von der Behaarung in den Achselhöhlen.

Die inneren Organe sind meist normal, wofern nicht in jugendlichem Alter auftretende Erkrankungen derselben zum Infantilismus geführt haben. Das Gefäßsystem scheint in den meisten Fällen einen geringen Grad von Hypoplasie darzubieten. Auch der Blutdruck liegt oft an der unteren Grenze der Norm.

Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel liegen meines Wissens bisher nicht vor. Die Toleranzgrenze für Kohlehydrate entsprach bei den Fällen, die ich untersuchte, annähernd der Norm. Die Funktionsprüfungen des vegetativen Nervensystems ergaben bisweilen eine geringe Herabsetzung der Erregbarkeit. Darauf ist wohl nicht viel Gewicht zu legen.

Charakteristisch für den echten Infantilismus ist das Erhaltenbleiben der kindlichen Züge. Wir finden die kindliche Logik, den kindlichen Nachahmungstrieb, eine gewisse Ängstlichkeit und Unselbständigkeit. Der von mir angeführte Fall (Beobachtung LVI) weinte z. B. wie ein Knabe, als er bei der Visite gescholten wurde, weil er seinen Harn nicht aufgesammelt hatte. Er wurde von den erwachsenen Patienten des Saales auch vollkommen als Kind behandelt. Ziehen weist darauf hin, daß beim Infantilismus auch die den Kindern eigene individualisierende Assoziation erhalten bleibt. Auch der psychische Hemmungsapparat ist nur mangelhaft ausgebildet. Di Gaspero legt auf das Erhaltensein des kindlichen Wertbegriffes und der kindlichen Suggestibilität besonderen Wert. Eine sorgfältige Schilderung des Psychoinfantilismus finden wir bei G. Anton. „Die Mimik, Gestik, Physiognomie entspricht kindlichen Altersphasen. Ebenso Tonhöhe und Modulation der Stimme. Daran fehlt nur meist die kindliche Heiterkeit und Unbefangenheit, es kommen oft Gefühle der Insuffizienz, Verschüchterung und Verdrossenheit zum Ausdruck." Die Einstellung der Aufmerksamkeit ist meist leicht und prompt, aber leicht ablenkbar. Andauernde Konzentration ist nicht zu erreichen. Kompliziertere Sinneseindrücke erzeugen bei ihnen Unlustgefühl. „Sie haben daher oft eine Routine erworben, an komplizierteren Eindrücken und Aufgaben vorbeizuhuschen und diese abzulehnen; ihre Auslese geht aufs Primitive, Einfache." Ich habe Wert darauf gelegt, die Schilderung Antons zu reproduzieren, weil aus derselben ohne weiteres hervorgeht, daß die Psyche des Infantilen von der des Eunuchoiden wesentlich verschieden ist.

Formen. Je nach der Intensität der Noxe, die den Infantilismus verschuldet, kommt es zu den verschiedensten Formen des Infantilismus, von den ganz exzessiven Formen, die in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung lebenslänglich kleine Kinder bleiben, bis zu wenig ausgesprochenen formes frustes. Sehr wichtig für die Unterscheidung der Formen ist auch die Berücksichtigung der Entwicklungsphase, in der die Noxe einsetzte. „Jede Altersperiode hat ihren Infantilismus" (di Gaspero). Setzt die Noxe verhältnismäßig spät ein, so resultiert daraus eine Form, die man als Juvenilismus bezeichnet hat. Bei diesen ist das Skelett nicht mehr rein kindlich dimensioniert. Das Genitale ist verhältnismäßig gut entwickelt etc. Die juvenilen Formen des psychischen Infantilismus finden sich im gewöhnlichen Leben sehr häufig (Anton). Je nachdem die Entwicklungshemmung ferner mehr das Skelett oder mehr die Psyche oder mehr das Genitale etc. betrifft, können wir von partiellen Infantilismen sprechen. Ein instruktives Beispiel für einen Juvenilismus bietet ein kürzlich von Apert und Rouillard mitgeteilter Fall dar. Bei einem 38jährigen Mann, der bis zu seinem 16. Jahr sich vollkommen normal entwickelt hatte, war es im Anschluß an einen Abdominaltyphus zu einem Stehenbleiben auf dieser Entwicklungsstufe in körperlicher und sexueller Beziehung gekommen. Das Individuum zeigte keine Symptome des Eunuchoidismus. Apert und Rouillard beziehen diese Entwicklungshemmung auf die Schilddrüse; da myxödematöse Symptome fehlten, möchte ich dies ablehnen.

Die exzessiven Formen des Infantilismus dürften sich wohl mit dem hypoplastischen Zwerg von Breus und Kolisko decken. Breuß und Kollisko geben zwar an, daß beim hypoplastischen Zwerg nur die Längendimensionen, die Proportionen der einzelnen Skeletteile aber nur zum Teil kindlich sind. Wahrscheinlich setzt bei solchen Individuen die Störung schon während des Fötallebens oder in frühester Jugend ein.

Ätiologie. Die Ätiologie des Infantilismus ist eine sehr mannigfaltige. Die verschiedensten toxischen und infektiösen Schädlichkeiten werden angeschuldigt. Alkoholismus, Saturnismus, Nikotinvergiftung — Schädlichkeiten, die ev. auch die Eltern getroffen haben können — ferner Malaria, Pellagra, Syphilis (ein schönes Beispiel siehe bei Peretz), Tuberkulose, Typhus abdominalis in früher Jugend (siehe den oben mitgeteilten Fall von Apert und Rouillard), Polyserositis (v. Neusser), mangelhafte Entwicklung des Herzgefäßapparates (Hödlmoser hat einen ausgesprochenen einschlägigen Fall mitgeteilt, der nur 125 cm hoch war bei einer Unterlänge von 66 cm), ferner in frühester Jugend erworbene Herzfehler (Gilbert und Rathery) [bei diesem Nanisme cardiaque kann die Genitalstörung eventuell weniger deutlich ausgesprochen sein], ferner Traumen, die den Körper besonders in früher Jugend treffen (der Fall [Beobachtung H. J.] erlitt mit 7 Jahren eine Commotio cerebri). Joffroy beschrieb zwei Fälle von Paralysie générale juvénile mit ausgesprochenem Infantilismus. Über einen solchen Fall habe ich oben berichtet (siehe Beobachtung LVII. W.), ferner werden sehr schlechte Lebens- und ungünstige Ernährungsbedingungen in früher Jugend als ursächliche Momente angenommen; ferner seit früher Jugend bestehende Ernährungsstörungen, chronische Diarrhöen etc. (über den pankreatischen Infantilismus siehe später). Die Stellung der Fälle mit Hydrocephalus scheint mir noch nicht sicher, hier müßte besonders auf Zeichen der Hypophyseninsuffizienz, besonders auf die Fettverteilung geachtet werden.

Auch in früher Jugend erworbene Leberkrankheiten können zum Infantilismus führen. Lereboullet beschrieb einen Fall, bei dem er eine hypertrophische biliäre Leberzirrhose als Ursache des Infantilismus bezeichnete. Der folgende Fall gehört vielleicht auch in diese Gruppe.

Beobachtung LX: A. G., 21 Jahre alt, Eintritt November 1909. Seit früher Jugend starker Potator. Im Jahre 1906 fiel er ins Wasser, nachher Lungenentzündung, später Pleuritis. Seither nicht mehr gewachsen. Seit ungefähr zwei Jahren Schwellung des Abdomens, Ödem der Beine und Vergrößerung der Leber. Der Ascites ging zurück, die Leber blieb groß und schmerzhaft.

Patient hatte angeblich von der Pubertätszeit bis vor ca. drei Jahren Libido und Erektionen, die aber später gänzlich aufhörten. Niemals Pollutionen, nie Kohabitation.

Sehr bedeutend vergrößerte, druckschmerzhafte Leber, Milzpol eben palpabel, Herzdämpfung nach links und nach rechts etwas vergrößert. Extrasystolen, kein Ascites, kein Albumen.

Die Physiognomie ist juvenil, kein Bart, keine Achselhaare, am Mons veneris nur ganz spärliche Crines. Hoden und Penis von normaler Größe.

Differentialdiagnose. Wenn wir uns an die eben geschilderten Symptome halten, so ist die Abgrenzung des echten Infantilismus von den mit infantilen Zügen einhergehenden Blutdrüsenerkrankungen nicht schwer.

Und doch finden wir bei den neueren Autoren sehr häufig den Infantilismus mit Blutdrüsenerkrankungen verwechselt, wenn wir die einzelnen unter dem Namen Infantilismus beschriebenen Fälle genauer durchmustern. So möchte ich z. B. annehmen, daß in der Mitteilung von Richon und Jeandelize der erste der beschriebenen Fälle wahrscheinlich ein Eunuchoid, der zweite ein Kretinoid und nur der dritte vielleicht ein echter Infantilismus ist. Ein anderes Beispiel: In der Mitteilung von E. Levi halte ich den ersten Fall für eine hypophysäre Dystrophie, der zweite ist schwer zu klassifizieren, der dritte Fall ist wohl ein typischer Fall von echtem Infantilismus.

Ich möchte nun die wichtigsten differentialdiagnostischen Merkmale etwas genauer ausführen.

Beginnen wir mit der Abgrenzung gegenüber dem infantilen Myxödem. In der französischen Schule werden zwei Typen des Infantilismus unterschieden, der Lorainsche Typus, der sich im großen ganzen mit dem echten Infantilismus deckt, und der Myxinfantilismus. Wenn wir aber auf die ursprüngliche Brissaudsche Publikation zurückgreifen, so ist die Charakterisierung des Myxinfantilismus sehr ungenau. Hier setzte der Fehler ein, der bis in die neueste Zeit sich fortschleppte und wohl hauptsächlich als die Ursache der herrschenden Verwirrung angesehen werden kann. Den Myxinfantilismus schildert Brissaud folgendermaßen: Das Gesicht sei rund, die Lippen seien dick, die Nase klein, die Wangen seien dick, das Genitale infantil, die Schilddrüse klein, die Ossifikation sei verzögert, die Dentition sei verzögert oder fehle, der Hals sei kurz, oft bestünde Lordose der Lendenwirbelsäule; unter diesem Typus angehörigen Individuen gäbe es auch solche, deren Gesundheit ganz gut sei. Brissaud vertritt die Ansicht, daß der Myxinfantilismus in der Mehrzahl der Fälle nicht ein état morbide sei; auch die partiellen Infantilismen führt Brissaud auf Insuffizienz der Schilddrüse zurück. Als Beispiele führt Brissaud zwei Schwestern an, von denen die ältere um ca. 3 Jahre jünger aussah, als die jüngere und einen völlig kindlichen Habitus zeigte. Ferner einen Knaben von 16 Jahren, der wie 10- oder 11jährig aussah und dessen psychisches Verhalten ebenfalls diesem Alter entsprach. Im 10. Lebensjahr hatte dieser Knabe eine Entzündung des Halses und Schwellung aller Lymphdrüsen durchgemacht; Brissaud hält es daher für ausgemacht, daß damals die Schilddrüse affiziert war. Der dritte Fall, den Brissaud anführt, ist wegen der ungenauen Beschreibung überhaupt schwer zu klassifizieren. Ich brauche wohl kaum näher auszuführen, daß die Zugehörigkeit der angeführten Fälle zum infantilen Myxödem höchst unsicher, ja unwahrscheinlich ist. Mit der Annahme Brissauds aber, daß eine schwere Störung der Entwicklung auf Schilddrüseninsuffizienz beruhen könne, ohne daß sonst typische Myxödemsymptome vorhanden sind, ist der Klassifikation

auf ätiologiseher Basis von vornherein der Boden entzogen worden. Die Ossifikationshemmung allein, auf die so viel Gewieht gelegt wurde, ist kein sicheres Zeiehen der Sehilddrüseninsuffizienz. Meige und Allard wiesen zwar zur Begründung dieser Annahme auf einen Fall von typischem Lorainschen Infantilismus hin, bei dem die Verknöcherung viel weiter fortgesehritten war als bei einem Fall von Myxinfantilismus. Schon E. Levi zeigte aber, daß die Verknöeherung beim type Lorain gegenüber normalen Individuen dieses Alters stark verzögert ist. Es ist sicher, daß auch beim eehten Infantilismus eine gewisse Ossifikationshemmung besteht, ja es kann sogar die Sehilddrüsentherapie eine gewisse Beschleunigung der Ossifikation zur Folge haben. Daraus läßt sich aber kein sieherer Beweis für die thyreogene Pathogenese soleher Fälle ableiten, da, wie schon Ferranini betont, die Stimulierung des Stoffweehsels durch die Schilddrüsenzufuhr etwas nützen kann. Heute, wo die Erseheinungen der Sehilddrüseninsuffizienz im Kindesalter sorgfältig studiert sind, müssen wir unbedingt siehere Zeiehen des kindliehen Myxödems verlangen, wenn wir einen Fall als Myxinfantilismus bezeiehnen wollen. Die Abgrenzung des eehten Infantilismus von den schweren Formen des kindliehen Myxödems ist ja ohne weiteres gegeben. Bei den mitigierten Formen entscheidet das Vorhandensein myxödematöser Veränderungen der Haut, Verdiekung der Zunge, der Lippen, ein bestehender Nabelbrueh, Intelligenzstörungen, Apathie und besonders der Erfolg der Sehilddrüsentherapie.

Natürlieh gibt es aueh Misehfälle. Es können sieh dem echten Infantilismus vorübergehend oder dauernd Zeichen der Sehilddrüseninsuffizienz hinzugesellen. Ein soleher Fall ist vielleieht der von Dupré und Pagniez beschriebene. Bei einem eehten Infantilismus trat hier im 15. Lebensjahr anseheinend ziemlich plötzlieh ein Myxödem auf.

Aueh die Abgrenzung des echten Infantilismus vom Eunuehoidismus ist in den meisten Fällen nieht schwer. Es ist ganz unverständlich, wie Peretz den Eunuchoidismus als die reinste Form des Infantilismus bezeiehnen kann. Beim Eunuehoidismus haben wir eine isolierte schwere Störung der Keimdrüsenentwicklung vor uns, dafür bürgt sehon die Analogie mit dem Eunuehoidismus; die Dimensionierung des Körpers hat mit der kindliehen Dimensionierung niehts gemein. (Bedeutendes Überragen der Extremitätenlänge und kleiner Kopf etc.!) Aueh die Psyehe des typisehen Eunuehoiden ist durehaus nicht kindlieh. Das Gefühl der fehlenden Manneskraft führt hier oft zur Schüehternheit, Versehlossenheit, eventuell zu tieferen seelisehen Depressionen, während die kindliehen Züge fehlen. Ebenso wie Peretz hat sieh Wolff gegen die Bezeiehnung Eunuehoid ausgesproehen, mit Unrecht! Von den 4 Fällen, die Wolff mitteilt, gehört Fall 3 wahrscheinlich zum echten, mit Störung in der Genitalsphäre einhergehenden Zwergwuchs (Paltaufscher Typus). Sicher ist er kein Eunuchoid, eventuell eine Misehform zwisehen echtem Zwergwuchs und Infantilismus. Die anderen 3 Fälle sind aber typische Infantilismen, die sich dureh ihre kindliche Psyche und dureh die Dimensionierung ihrer Körper deutlieh von den eehten Eunuehoiden unterseheiden.

Die Abgrenzung des eehten Infantilismus von der typischen hypophysären jugendliehen Dystrophie ist leieht. Bei dieser findet sieh aueh die Waehstumsstörung, aber dazu kommt die typisehe Fettverteilung, die Entwicklungsstörung des Genitales ist viel schwerer und eventuell retrograd. Dazu kommen Symptome gesteigerten Hirndrueks. Ich möehte hier, wie ich es schon im Kapitel Hypophyse getan habe, nochmals darauf hinweisen, daß es ganz ungereehtfertigt ist, eine Wachstumsstörung ohne weiteres auf die Hypophyse zu beziehen, wenn nicht andere Erscheinungen der Hypophyseninsuffizienz da sind. Asehner hat eine 16jährige Zwergin besehrieben, die 132 cm hoch war, die Ossifikation

und Dentition war verzögert, die Dimensionierung war kindlich, auch psychisch und intellektuell war sie infantil. Sie wurde nach einer Vergewaltigung gravid. Das beweist wohl nicht viel gegen einen bestehenden Infantilismus der Genitalien, da ja auch Kinder unter Umständen vor Eintritt der Menstruation gravid werden. Aschner verwirft den Ausdruck Infantilismus als zu unbestimmt und hält die Ursache der Wachstumsstörung für hypophysär, ohne dafür irgend welche Belege zu bringen. Ich halte diesen Fall für einen echten Infantilismus oder für einen hypoplastischen Zwerg.



Abb. 87. Mischform zwischen echtem Infantilismus und Dystrophia adiporo-genitalis.

Es gibt natürlich auch zahlreiche Fälle, die Übergangsfälle zwischen dem echten Infantilismus und der hypophysären oder eunuchoiden Form der Dystrophia adiposo-genitalis darstellen. Als Beispiel führe ich folgenden Fall an.

Beobachtung LXI: A. B., 16 Jahre, Eintritt in die Klinik Februar 1911. Vater tot, Mutter hat vor der Geburt des Knaben Lues durchgemacht. Wassermann jetzt noch positiv. Auch bei dem Knaben ist Wassermann positiv. Der Knabe lernte erst mit drei Jahren sprechen und gehen. Mit acht Jahren Sturz vom zweiten Stockwerk. Bewußlosigkeit durch zehn Minuten, angeblich keine Folgen.

Der Knabe ist klein. Körperlänge 142,5 cm, Unterlänge 82 ½ cm. Psyche kindlich, entsprechend der eines ca. 13 Jahre alten Knaben.

Leichte Einsenkung des Nasensattels, Hutchinsonsche Zähne. Behaarung in Axillen und Schamgegend fehlt völlig. An den Brüsten geringe Fettansammlung, am Mons veneris deutlich. Penis sehr klein, Testikel klein, beiderseits im Hodensack.

Sinistro-convexe Skoliose der Brustwirbelsäule, linke Pupille doppelt so weit als rechte, beide vollkommen starr auf Lichteinfall, Patellar- und Achillessehnenreflexe sehr lebhaft, Hyperästhesie der ganzen linken Körperhälfte, scharf mit der Mittellinie abschneidend. Sonst Nervenstatus o. B. Fundus normal, die Sella turcica röntgenologisch normal.

Die Epiphysenfugen am Handskelett sind breit offen, die Sesambeine zeigen noch keine Knochenkerne.

Diagnose: Infantilismus + Dystrophia adiposogenitalis leichtesten Grades bei Lues hereditaria.

In diesem Fall von kongenitaler Lues spricht gegen reinen Infantilismus das Überragen der Unterlänge über die Oberlänge. Ferner ist die eunuchoide Fettverteilung zweifellos angedeutet. Es tritt also die Entwicklungsstörung der Keimdrüsen etwas stärker hervor, diese ist vielleicht hypophysären Ursprungs (kongenitale Lues, verschiedene Symptome von seiten des Nervensystems), andererseits sind diese Symptome im Verhältnis zur Wachstumshemmung doch sehr gering, auch ist die Psyche entschieden kindlich.

Noch einige Worte über den sogenannten pankreatischen Infantilismus. Bramwell und später Rentoul haben solche Fälle beschrieben. In dem Falle von Rentoul handelte es sich um ein 18jähriges Mädchen, das von Jugend auf an Diarrhöen (Fettstühlen?) litt. Sie war langsam bis zum 11. Jahr gewachsen und von da an bis zum 18. Jahr im Wachstum vollständig stehen geblieben.

Sie sah wie ein 8jähriges Mädchen aus. Durch Pankreatinzufuhr wurden die Stühle rasch gebessert, sie nahm nun rasch an Körpergewicht zu und wuchs in 4 Monaten um fast 2 Zoll. Die Bezeichnung: pankreatischer Infantilismus halte ich nicht für zweckmäßig. Man könnte dadurch versucht werden, den Infantilismus auf eine Störung der inneren Sekretion des Pankreas zu beziehen, es handelt sich in diesen Fällen aber wohl um echte, durch die Ernährungsstörung hervorgerufene Infantilismen. Wird die Ernährungsstörung gebessert, so kann auch die Retardation der Entwicklung wenigstens teilweise behoben werden. Störung der inneren Sekretion des Pankreas führt bekanntlich meist nicht zum Infantilismus. Jugendliche Diabetiker zeigen keine infantilen Züge. Ich habe mich in mehreren Fällen von kindlichem Diabetes überzeugt, daß die Ossifikation nicht zurückbleibt.

Die Vegetationsstörungen durch Schädigung der Nebennierenrinde im Kindesalter ist noch zu wenig untersucht, als daß ich sie vom Infantilismus abgrenzen könnte. Ich verweise auf das betreffende Kapitel. Hypoplasie des chromaffinen Gewebes führt anscheinend ebenfalls nicht zum echten Infantilismus. Wahrscheinlich gehören solche Fälle zu den sogenannten Hypoplastikern Bartels oder zum echten Status lymphaticus.

Pathogenese. Wie ich schon eingangs erwähnt habe, tritt in neuester Zeit immer mehr die Tendenz zutage, die Ursache des Infantilismus in Störungen des Blutdrüsensystems oder in Störungen seiner Korrelationen zu sehen; die Störungen der Korrelationen ist überhaupt ein beliebtes modernes Schlagwort geworden. Ich kann diese Ansicht nicht teilen. Ich halte den echten Infantilismus für eine Vegetationsstörung, die auf einer Entwicklungshemmung des ganzen Organismus beruht. Die Entwicklungshemmung des Blutdrüsensystems ist nur der des gesamten Organismus koordiniert. Es findet sich daher auch keine Störung der Korrelationen unter den Blutdrüsen, sondern gerade eine auf den kindlich bleibenden Organismus abgestufte und den kindlichen Verhältnissen vollkommen angepaßte Funktion. Auch die Keimdrüsen funktionieren beim echten Infantilismus, denn es fehlen ja Zeichen des Eunuchoidismus, aber sie funktionieren so wie kindliche Keimdrüsen. Je nachdem die Schädigung den fötalen, den infantilen oder den juvenilen Organismus trifft, kommt es zum Fötalismus, zum Infantilismus oder zum Juvenilismus.

Eine Schädigung, die in der Jugend elektiv das Blutdrüsensystem trifft, und dieses schwer schädigt, müßte nach meiner Ansicht zu einer Vegetationsstörung führen, die der bei der multiplen Blutdrüsensklerose ähnlich ist. Sie würde Kachexie, vorzeitigen Senilismus, aber nicht Infantilismus bedingen.

Diese Auffassung des Infantilismus stimmt mit der Antons überein, der den dystrophischen Infantilismus von den echten Blutdrüsenerkrankungen abtrennt. Der Unterschied besteht nur darin, daß ich den Begriff des Infantilismus enger fasse und die echten Blutdrüsenerkrankungen des Kindesalters überhaupt nicht mehr zum Infantilismus rechne.

Ich brauche wohl kaum nochmals anzuführen, daß diese Anschauung nur für die typischen Formen des Infantilismus Geltung haben kann. Es gibt vielleicht ebensoviel Übergangsformen, die zu den Blutdrüsenerkrankungen herüberführen, wie typische Fälle. Übergangsformen zwischen dem echten Infantilismus und der hypophysären oder eunuchoiden Dystrophia adiposogenitalis, Übergangsformen zwischen echtem Infantilismus und ausgesprochenem Status lymphaticus mit starker Hypoplasie des chromaffinen Gewebes, Übergangsformen zwischen echtem Infantilismus und echtem Myxödem oder Kretinismus, Übergangsformen zwischen echtem Infantilismus und den noch zu schildernden Vegetationsstörungen (echtem Zwergwuchs, Mongolismus etc.). Ich glaube aber, daß die Präzisierung des echten Infantilismus den Vorteil

hat, daß dadurch die so häufigen Übergangsformen leichter zu erkennen und zu analysieren sind.

Die Prognose. Das spätere Schicksal der echten Infantilismen ist bisher noch nicht eingehend studiert worden. Doch ist bekannt, daß sie für die verschiedensten Erkrankungen eine besondere Disposition zeigen und meist frühzeitig sterben (di Gaspero, W. A. Freund, Hegar u. a.). Hauptsächlich dürfte wohl die Tuberkulose eine reiche Ernte unter ihnen halten. Auch ihre Psyche dürfte oft unter den rauhen Einflüssen des Lebens leiden und schweren Konflikten ausgesetzt sein.

Therapie. Die Therapie ist bei den echten Formen bisher nahezu aussichtslos. Schilddrüsen-, Hypophysenmedikation etc. kann in den Mischformen leichte Erfolge bringen. Bei den echten Infantilismen besteht häufig eine niedrige Toleranz für Schilddrüsenpräparate.

II. Der echte Zwergwuchs.

Der echte Zwergwuchs als proportionierter Nanismus läßt sich von den anderen Vegetationsstörungen, die ich bisher beschrieben habe resp. in diesem Kapitel noch beschreiben werde, ziemlich gut abgrenzen, da diese alle mit Ausnahme des echten Infantilismus unproportionierte Nanismen sind, der echte Infantilismus aber die kindlichen Dimensionen beibehält. Trotzdem es also gelingt, den echten Zwergwuchs in dieser Beziehung zu charakterisieren, stellt er keine einheitliche Erkrankung dar. Es ist allerdings versucht worden, zwei verschiedene Typen des echten Zwergwuchses voneinander abzugrenzen, die sich in wichtigen Punkten voneinander unterscheiden und vielleicht auch ätiologisch zu trennen sind. Es gibt aber, wie wir sehen werden, zwischen diesen Typen alle möglichen Übergänge. Solange wir über die Ätiologie des echten Zwergwuchses und seiner verschiedenen Typen nichts Sicheres wissen, dürfte eine befriedigende Rubrizierung aller hierher gehörigen Fälle nicht möglich sein.

Historisches. Auf die in der älteren Literatur vorliegenden Beschreibungen möchte ich in dieser kurzen Darstellung nicht eingehen. Es ist anzunehmen, daß unter den zahlreichen Zwergen, die der Kuriosität wegen an den Fürstenhöfen in früherer Zeit gehalten oder in den Schaubuden ausgestellt wurden, sich manche echte Zwerge befunden haben. Die Beschreibungen derselben sind aber meist sehr ungenau. Ich will mich daher auf die wenigen in der neueren Literatur vorliegenden und sorgfältigeren Mitteilungen beschränken. Die erste genaue Beschreibung des Skelettes eines echten Zwerges stammt von A. Paltauf aus dem Jahre 1891, die erste scharfe Trennung der beiden Typen des echten Zwergwuchses von v. Hansemann. v. Hansemann unterscheidet eine Nanosomia primordialis und eine Nanosomia infantilis. Bei letzterer ist das Individuum zur Zeit der Geburt von normaler Größe. Das Wachstum sistiert erst später, wobei die Epiphysenfugen offen bleiben; das Individuum bleibt oft infantil. Es deckt sich diese Form mit der von Paltauf beschriebenen. Der primordiale Zwerg ist von vornherein zu klein, seine Entwicklung geht aber, abgesehen von der Kleinheit, in normaler Weise vor sich. Es ist dies also ein richtiger Diminutivmensch; Sainton und Launois unterscheiden diesen echten Zwerg von den anderen Vegetationsstörungen, ohne aber auf den anderen Typus Rücksicht zu nehmen. Auch E. Levi, der eine eingehende Studie über diese Form des Zwergwuchses veröffentlichte, hat die Paltaufsche Form des Zwergwuchses zu wenig berücksichtigt.

A. Die primordiale Nanosomie. Ein ausgezeichnetes Beispiel für diese Form ist der von Virchow und später von v. Hansemann beschriebene

Fall. Es handelte sich um ein 22jähriges männliches Individuum (von Virchow im 11. Jahr untersucht), das ca. 114 cm lang war. Es war vollständig proportioniert, die Intelligenz war gut entwickelt, auch das Genitale war gut ausgebildet, nur bestand Kryptorchismus. Die Epiphysenfugen waren verknöchert. Bei der Geburt soll es nur 500 g gewogen haben. Das wird von v. Hansemann bezweifelt, doch ist jedenfalls so viel sicher, daß den Eltern die abnorme Kleinheit bei der Geburt aufgefallen ist. Es war von 12 Geschwistern das 5. Kind und der erste Zwerg. Später folgten noch 3 Zwergkinder, die aber kein hohes Alter erreichten. Zwischendurch lagen Geburten normal großer Kinder, die sich auch späterhin normal entwickelten.

Zu den primordialen Zwergen gehört auch die von verschiedenen italienischen Autoren studierte, von Taruffi genauer beschriebene Zwergfamilie Magri. Das Ehepaar Magri war vollkommen normal entwickelt; von 13 Kindern überlebten 8; 5 waren vollständig normal groß, 3 außerordentlich klein. Davon war ein Mädchen 102 cm lang, die Menstruation trat bei demselben verspätet ein, war aber sonst normal. Ein Knabe von 110 cm Länge, aufgewecktem Geist, aber schlechtem Charakter heiratete im 26. Lebensjahr eine Frau von normaler Größe und hatte von ihr zwei Kinder, einen Knaben, der normal groß war, und ein Mädchen, das anscheinend eine Zwergin war. Das dritte Zwergkind des Ehepaares Magri wurde 109 cm groß. Alle drei Magris sind ganz langsam weiter gewachsen.

Sehr genau studiert sind ferner die Fälle von Levi, die ich noch etwas ausführlicher besprechen will. Der erste Fall betraf einen 49jährigen Mann von 109 cm Länge. Die Unterlänge war kürzer als die Oberlänge. Das Individuum war schon bei der Geburt sehr klein gewesen, das Genitale, die sekundären Geschlechtscharaktere und die Intelligenz hatten sich völlig normal entwickelt. Mit 20 Jahren heiratete er eine normal große Frau, die nach 8 Jahren ein Kind von außerordentlicher Kleinheit gebar. 2 Jahre später folgte ein noch kleineres Kind, das mit 10 Jahren starb. Bis zum 49. Jahr war der Mann noch sexuell aktiv. Der zweite Fall Levis betraf den 12½jährigen Sohn des Falles I. Er war 77 cm hoch und sehr intelligent. Der dritte Fall betraf einen 33jährigen Mann von 111 cm Länge und 25 kg Gewicht. Die Unterlänge betrug 64 cm; schon der Vater war sehr klein, die Mutter von normaler Größe. Die Wachstumshemmung trat hauptsächlich zwischen dem 8. und 10. Jahr hervor. Er heiratete mit 28 Jahren und hatte ein zweijähriges Kind von außerordentlicher Kleinheit. Die Ossifikation und der Epiphysenschluß war bei allen Fällen dem Alter entsprechend. Levi hebt noch hervor, daß diese Fälle ebenso wie auch der von v. Hansemann beschriebene Zwerg eine leichte Einziehung des Nasenrückens und einen leichten Grad von Trommelschlägerfinger zeigten.

Der primordiale Zwerg ist also dadurch charakterisiert, daß der Zwergwuchs schon bei der Geburt besteht, daß dann die Entwicklung, abgesehen von der Kleinheit, normal vor sich geht, daß das Genitale, die Verknöcherung der Epiphysenfugen und die Intelligenz sich ziemlich normal entwickeln. Von „infantilen“ Zügen findet sich nach v. Hansemann nur hie und da einer, z. B. einmal Kryptorchismus oder in dem Falle von Hansemanns große Thymusdrüse, Erhaltensein der Nierenrenculi, abnorme Länge des Mesokolons, trichterförmiger Abgang der Appendix etc. Levi weist auf die leichte Einziehung der Nasenwurzel und auf den leichten Grad von Trommelschlägerfingern hin.

B. Der Paltaufsche Zwerg. A. Paltauf beschrieb das Skelett eines mit 49 Jahren verstorbenen Zwerges; sämtliche Epiphysenfugen waren offen. Das Individuum war 112,5 cm lang, stammte aus völlig normaler Familie, die Intelligenz war normal (es hatte zwei Feldzüge mitgemacht). Das Individuum

hatte 28 durchgebrochene Zähne, die Schilddrüse war normal. A. Paltauf nimmt an, daß es sich in diesem Falle um eine Nanosomia sui generis handelt, die durch ein Stehenbleiben der knöchernen Entwicklung auf einer früheren Stufe des Bildungsalters beruhe. Auch die knorpelig deformierte Schädelbasis stellt ihr Wachstum ein, während die häutig präformierten Knochen weiter wachsen, wodurch die normale Ausbildung des Gehirns ermöglicht ist, aber ein leicht kretinoider Gesichtsausdruck zustande kommt. Das Skelett ist proportioniert, zeigt aber kindliche Dimensionen, die Ober- und die Unterlänge bleiben wie beim Kind annähernd gleich (Breus und Kolisko). Solche Individuen können plötzlich wieder zu wachsen anfangen. A. Paltauf führt zwei Beispiele an, den englischen Zwerg Jeffery, der mit 30 Jahren wieder zu wachsen begann, und den polnischen Zwerg Borwilawski; die Geschwister dieses Zwerges waren ebenfalls zwerghaft, die Kinder desselben entwickelten sich vollständig normal. Ich will mich darauf beschränken, nur einzelne gut beobachtete Fälle aus der Literatur, die diesem Typus angehören, anzuführen.

In dem Falle von Schaafhausen handelte es sich um einen 61jährigen Mann von 94 cm Länge; mehrere Glieder der Familie waren ebenfalls zwerghaft, das Genitale war infantil, der Gesichtsausdruck kindlich. Die Nähte am Schädel waren alle, die Epiphysenfugen fast alle offen. Vielleicht gehören auch die Beobachtungen von Schauta, Ranke und von Voit hierher [1]). Hitschmann beschreibt einen 35jährigen Mann, der einer normalen Familie entstammte und bis zum 5. Jahr sich normal entwickelte. Dann blieb er im Wachstum zurück, wuchs aber noch bis zum 25. oder 26. Jahr. Er war 108 cm hoch, bartlos, die Stimme war nicht mutiert, die Schilddrüse normal. Die Röntgenuntersuchung zeigte 1½ cm breite Epiphysenfugen, die Intelligenz war normal, er gehörte als Schauspieler einer Liliputanertruppe an.

Ein zweiter Fall von Hitschmann betrifft eine 22½jährige Sängerin; die Hemmung im Wachstum begann bei ihr erst im 10. Jahr. Sie war 125 cm hoch, grazil, die Intelligenz war normal, die Epiphysenfugen waren zum großen Teil noch offen.

Joachimsthal beschreibt mehrere Mitglieder einer Liliputanertruppe, darunter ein 30jähriges Individuum, bei dem die Wachstumshemmung im 3. Jahr eingetreten war; mit 15 Jahren war sie 90 cm, mit 30 Jahren 100 cm hoch. Der Gesichtsausdruck war kindlich, die Stimme nicht mutiert, Scham- und Achselhaare fehlten. Alle Epiphysenfugen waren erhalten. Die Knochenkerne waren wie bei einem 10jährigen Individuum entwickelt. Bei einem 36jährigen Individuum war die Hemmung im 7. Jahr eingetreten, mit 22 Jahren war es 106, mit 36 Jahren 128 cm hoch, die Epiphysenfugen waren erhalten, die Knochenkerne waren weiter entwickelt. Bei einem 33jährigen Individuum war die Hemmung im 10. Jahr eingetreten, mit 20 Jahren war es 109, mit 33 Jahren 134 cm hoch, bei einer 30jährigen Frau war die Hemmung im 8. Jahr eingetreten, mit 19 Jahren war sie 103, jetzt 132 cm hoch. Dem Paltaufschen Typus gehört wahrscheinlich auch die berühmte Zwergin Helene Gübler, genannt die Puppenfee, an. Sie war bei der Geburt normal, mit 6 Jahren hörte sie zu wachsen auf, mit 20 Jahren war sie 106 cm hoch.

Wenn wir die angeführten Fälle überblicken, so läßt sich der Paltaufsche Zwergwuchs folgendermaßen charakterisieren. Die Individuen sind bei der Geburt normal groß und zeigen zuerst eine normale Entwicklung. Erst später, allerdings meist noch in früher Jugend, bleiben sie plötzlich im Wachstum stehen. Die Epiphysenfugen bleiben offen,

[1]) Der von Paltauf herangezogene Fall von His gehört dem endemischen, der von Dolega gehört dem sporadischen Kretinismus an.

in allen Fällen findet ein ganz langsames Weiterwachsen statt, nur in seltenen Fällen wird die Hemmung später durchbrochen. Die Entwicklung der Knochenkerne ist fast bei allen Fällen nur wenig verzögert, die Entwicklung der Intelligenz ist normal. Hingegen bleiben das Genitale und die sekundären Geschlechtscharaktere fast immer in der Entwicklung zurück. Die Ursache dieser Wachstumsstörung ist bisher noch nicht bekannt.

Der typische Paltaufsche Zwerg unterscheidet sich wesentlich von dem echten Infantilismus. Bei letzterem bleiben nicht alle Epiphysenfugen offen, es ist nur die Verknöcherung hochgradig retardiert, wir finden daher völlig offen nur jene, die auch sonst am spätesten zu verknöchern pflegen. Auch die Psyche des Paltaufschen Zwerges ist gewöhnlich nicht kindlich. Ich habe daher den von v. Hansemann gebrauchten Ausdruck: infantiler Zwerg vermieden und dafür lieber den Ausdruck: Paltaufscher Typ gewählt.

Die Unterscheidung in den primordialen und Paltaufschen Zwerg einerseits und hochgradigen Infantilismus andererseits gilt nur für die typischen Fälle. Es läßt sich aber leicht zeigen, daß zwischen dem Paltaufschen Zwerg und dem echten Infantilismus wie auch der primordialen Nanosomie Übergänge vorkommen. Ich will nur einige Beispiele anführen. Joachimsthal beschreibt unter seinen Fällen zwei 36jährige Individuen von 114, resp. 116 cm Höhe. Bei diesen war das Wachstum ungefähr im 10. Lebensjahr stehen geblieben. Man kann sie also nicht als primordiale Zwerge bezeichnen. Die Epiphysenfugen waren aber geschlossen, beide menstruierten seit ihrem 20. Lebensjahr regelmäßig. Andererseits gibt es Zwerge, die ganz dem primordialen Typus entsprechen, bei denen aber die Epiphysenfugen offen bleiben. Krauß hat einen solchen Fall beschrieben. Bei einer Zwergin mit erhaltenen Epiphysenknorpeln waren die Geschlechtsorgane ganz normal entwickelt. Sie konzipierte, durch Kaiserschnitt wurde ein übernormal schweres und großes Kind entbunden.

Der Umstand, daß Übergänge zwischen dem primordialen und dem Paltaufschen Typus vorkommen, beweist nicht, daß sie beide auf ätiologisch gleicher Basis ruhen. Es wäre ja naheliegend, anzunehmen, daß beim primordialen Zwerg die Noxe im fötalen Leben, beim Paltaufschen Zwerg im postfötalen Leben angreift. Damit ist aber die große Verschiedenheit im Verhalten der genitalen Sphäre nicht erklärt. Das familiäre und hereditäre Auftreten ist, wie aus den angeführten Beispielen hervorgeht, beiden Typen gemeinsam. Es können sich aber auch bei beiden Typen die Kinder solcher Zwerge normal entwickeln.

Es scheint mir vorderhand kein Anhaltspunkt dafür vorzuliegen, die Ursache des echten Zwergwuchses in einer Erkrankung des Blutdrüsensystems zu sehen. Die Schilddrüse ist sicher ganz unbeteiligt, das brauche ich nicht weiter auszuführen. Aschner will allerdings die Hypophyse für den Zwergwuchs verantwortlich machen, sicher mit Unrecht; es fehlen alle für die hypophysäre Dystrophie so charakteristischen Symptome.

III. Der rachitische Zwerg.

Im Kindesalter einsetzende hochgradige Rachitis kann zu Zwergwuchs führen. Nach Breus und Kolisko finden sich neben der Hemmung im Längenwachstum regelmäßig auch Verkrümmungen, die Knochen sind unter Umständen weich und biegsam. „Die Störung der periostalen Ossifikation tritt gegenüber der enchondralen in den Vordergrund.“ Breus und Kolisko geben auch an, daß die Epiphysenfugen in solchen Fällen lange offen bleiben

können, doch berichtet Gulecke von drei Fällen von Zwergwuchs, welche in früher Jugend schwerste Rachitis durchgemacht hatten und im Röntgenbild eine prämature Synostose der Epiphysenfugen zeigten. Gulecke nimmt an, daß durch die Rachitis die Epiphysenknorpel schwer geschädigt worden waren, dann reparatorische Vorgänge einsetzten, welche zur vorzeitigen Verknöcherung führten. In frischeren Fällen findet man im Röntgenbild die Grenzen zwischen den Knochenkernen und dem Knorpel verwaschen, ferner an Stelle der Epiphysen auffallend breite, helle Zonen, offenbar übermäßig gewuchertem Knorpel entsprechend (Joachimsthal). Das Verhalten der Epiphysenfugen und der Knochenkerne ist daher je nach der Intensität des Prozesses, je nach der Lebhaftigkeit der abnormen Knorpelwucherung und der reparatorischen Vorgänge ein verschiedenes. Charakterisiert ist der rachitische Zwergwuchs durch die nie fehlenden Zeichen der abgelaufenen Rachitis und durch normale Entwicklung der Intelligenz und der Genitalsphäre.

IV. Die Chondrodystrophie.

(Achondroplasie.)

Historisches. Chondrodystrophische Zwerge sind schon im Altertum bekannt gewesen. Cestan und Meige, die sich mit dem historischen Studium dieser Krankheit befaßt haben, weisen auf die Abbildungen des ägyptischen Gottes Ptah und der Göttin Bes hin, in denen typische Fälle von Chondrodystrophie dargestellt sind. Auch die Statue des Karakalla und mehrere Bilder von Velasquez stellen typische Chondrodystrophiker dar. Früher wurde die Chondrodystrophie als angeborene oder fötale Rachitis aufgefaßt (Sömmering, H. Müller, Langer u. a.). Virchow beschrieb einen chondrodystrophischen Zwerg, den er für einen Fall von endemischem Kretinismus hielt. Porak in Frankreich hat die Auffassung der Achondroplasie als fötale Rachitis widerlegt und dargetan, daß es sich um eine schon im fötalen Leben einsetzende Erkrankung des epiphysären Knorpels handelte. Kaufmann ist in seiner bekannten Monographie gegen die Virchowsche Deutung aufgetreten; Kaufmann und später Diederle haben die Annahme einer thyreogenen Störung endgültig abgetan. Von Kaufmann stammt der in Deutschland übliche Name der Chondrodystrophie. Kassowitz führt die Krankheit unter dem Namen Mikromelie. Diese Bezeichnung ist aber nicht präzise, da es verschiedene Arten der Mikromelie (Kurzgliedrigkeit) gibt, die mit der Chondrodystrophie nichts zu tun haben (Osteogenesis imperfecta [Vrolik], Phokomelie etc.). Die Chondrodystrophie stellt nur einen dieser Typen dar. Ich verweise auf die ausgezeichnete Darstellung F. Siegerts.

Begriffsbestimmung. Die Chondrodystrophie ist charakterisiert durch eine schon im frühesten Fötalleben einsetzende Wachstumsstörung des Knorpels an der Ossifikationsgrenze der Knochen und zwar hauptsächlich der langen Röhrenknochen. Mikroskopisch findet sich nach Kaufmann entweder schleimartige Erweichung des Knorpels daselbst (malazische Form) oder bloß Sistieren des Wachstums (hypoplastische Form) oder selbst bedeutende, aber völlig ungeordnete Proliferation, welche statt hauptsächlich in der Längsrichtung nach allen Richtungen stattfindet und so zu bedeutender Hemmung des Längenwachstums und zu oft mächtiger Auftreibung der Epiphysen führt (hyperplastische Form). — Bei älteren Individuen grenzt sich die knorpelige Wucherungszone gegen die Peripherie durch einen bindegewebigen Streifen ab (Diederle). Die periostale Knochenbildung ist dabei nicht gehemmt, ja sogar exzessiv, ebenso die Bildung der Knochenkerne in den Epiphysen, welche sogar beschleunigt sein kann. Die Störung betrifft auch die

knorpelig präformierten Knochen des Schädels und der Wirbelsäule, während das Wachstum der häutig präformierten Knochen nicht gehemmt ist.

Symptomatologie. Aus dieser Wachstumsstörung resultiert eine Skelettbildung, welche durch folgende Punkte charakterisiert ist: Die Schädelbasis ist durch die Wachstumshemmung und die zuerst von Virchow beschriebene vorzeitige Synostose des Os tribasilare und des Os basilare occipitis hochgradig verkürzt. Dadurch kommt es zu einer so hochgradigen Einziehung der Nasenwurzel, wie man sie bei keiner anderen Wachstumsstörung beobachtet. Es gibt allerdings auch seltene Fälle von Chondrodystrophie ohne Einziehung der Nasenwurzel. Eichholz hat drei solche einer Familie angehörige Fälle beschrieben. Überdies kann auch eine Einziehung der Nasenwurzel bestehen, ohne daß es bereits zu einer Verknöcherung der Synchondrose gekommen ist (ein Fall von E. Langenbach). Der Klivus ist — ich folge hier der Darstellung von Breus und Kolisko — verkürzt, das Hinterhauptloch sehr klein; das Schädeldach meist übernormal groß, auch hydrocephalische Schädel kommen vor, hier ist die Ossifikation eher verzögert, so daß die Fontanellen abnorm lang persistieren. Die Sella turcica kann eine ganz abnorme Form zeigen (vgl. die Beobachtung LXIII). Die Entwicklung des Gehirns und der Intelligenz ist, falls die Kinder überhaupt am Leben bleiben, normal. Die Oberkiefer sind breit, weit auseinander stehend, der Unterkiefer stark vortretend. Die Dentition ist völlig normal; der Wirbelkanal ist durch frühzeitige Verschmelzung der Kerne des Bogens und des Körpers meist im frontalen Durchmesser, bisweilen aber auch allgemein verengt.

Es besteht Lordose der Lendenwirbelsäule und Kyphose der Brustwirbelsäule. Der Thorax ist im sagittalen Durchmesser verengt. Breus und Kolisko fanden bei fünf Skeletten erwachsener chondrodystrophischer Zwerge jedesmal Frontalsklerose des Wirbelkanales. Diese Verengerung kann nach Diederle auch durch Hyperplasie des Knorpels bedingt sein. In sehr ausgesprochener Weise war dies bei den beiden Fällen von Lampe der Fall. Bei dem einen derselben war die Medulla dadurch stark komprimiert.

Die Rippen sind bei der Chondrodystrophie breit und plump, an der Knorpelknochengrenze oft aufgetrieben (Pseudorosenkranz), wobei der knöcherne Teil den knorpeligen umfaßt. Siegert beschreibt eine starke Auftreibung des an das Capitulum costae grenzenden Teils der Rippe mit scharfwinkliger Verbiegung und pilzartiger Auftreibung der Epiphyse; das Sternum ist breit und dick, Körper und Schwertfortsatz sind synostosiert; die Klavikeln sind kurz, s-förmig gekrümmt; die Scapulae sehr klein, ihre Ränder plump; das Becken allgemein verengt, der Beckeneingang nierenförmig. Das Promontorium stark vorspringend, die Darmbeine verdickt, schaufelförmig mit plumpen Rändern. Am meisten charakteristisch für die mikromele Wachstumsstörung ist die Hemmung im Längenwachstum der Extremitäten, welche die eigentliche Ursache des Zwergwuchses dieser Individuen ist. Unter normalen Verhältnissen beginnt die Unterlänge schon gegen Ende des 1. Lebensjahres die Oberlänge zu überragen, mit den Jahren wächst die Differenz; bei der in Rede stehenden Affektion bleibt aber das Längenwachstum der Extremitäten so stark zurück, daß das Verhältnis der Oberlänge zur Unterlänge 2 : 1 betragen kann. Da die periostale Verknöcherung nicht gehemmt ist, so ist die Kortikalis der Diaphysen sehr dick, es entwickeln sich sehr starke Muskelansätze, die Muskeln selbst sind völlig normal, mitunter sind die chondrodystrophen Zwerge sogar sehr muskelstark und geschickte Turner. Die Fibula ist nach Breus und Kolisko weniger verkürzt als die Tibia, ragt daher weit über das untere Tibiaende hinaus, daraus resultiert oft Varusstellung

des Fußes; die Füße sind verkürzt, auch die oberen Extremitäten sind wesentlich verkürzt, ebenso die Hand, deren Breite aber normal ist. Die verkürzten Finger stehen voneinander ab (main à trident, Radspeichenform). Die Verknöcherung der Epiphysen erfolgt äußerst unregelmäßig. Die Epiphysen selbst können, wie Siegert betont, bald mehr hypoplastisch, bald mehr hyperplastisch sein und in letzterem Falle die Diaphysen umgreifen. Der Epiphysenschluß kann frühzeitig erfolgen, besonders an den Metakarpen der Hände und Füße, an anderen Stellen können sich die Epiphysen aber



Abb. 88. Chondrodystrophie (Beob. LXII).



Abb. 89. Chondrodystrophie (Beob. LXIII).

abnorm spät schließen. In dem später angeführten 17jährigen Falle sind z. B. die distalen Epiphysenfugen von Radius und Ulna und die proximalen von Metakarpus I und Phalangen noch weit offen, dabei sieht man an den beigegebenen Röntgenogrammen die Köpfchen der Metakarpen aufgetrieben, äußerst

plump, die Epiphysen mächtig entwickelt, zum Teil, wie z. B. am Radius, disloziert. Hyperplastische und hypoplastische Prozesse lassen sich oft am gleichen Skelett wahrnehmen.



Abb. 90. Röntgenogramm der Hand bei Chondrodystrophie (Beob. LXIII).

Es sind auch Fälle von partieller Chondrodystrophie beobachtet worden, so beschreibt Dufour einen Fall, bei dem die oberen Extremitäten kaum verkürzt waren, auch die Radspeichenform an den Händen war nicht ausgesprochen,

während die unteren Extremitäten starke chondrodystrophische Veränderungen zeigten. Besonders bemerkenswert ist ein Fall von halbseitiger Chondrodystrophie, der von Siegert in seinem Essay erwähnt wird.



Abb. 91. Platt gedrückte Sella turcica bei Chondrodystrophie (retouchiert) (Beob. LXIII).

Die malazische Form der Chondrodystrophie ist nicht lebensfähig, die beiden anderen Formen können ein hohes Alter erreichen, die aplastische Form ist durch das Fehlen der beschriebenen Wirbel- und Schädelsynostosen erkenn-

bar, ferner durch eine eigentümliche Stellung der Gelenke, wodurch die Extremitäten ein gekrümmtes Aussehen erhalten (Breus und Kolisko). Diese Zwerge sind meist besonders klein.

Zur Charakterisierung der chondrodystrophischen Zwerge sei noch erwähnt, daß sie alle große Familienähnlichkeit zeigen (Porak), daß der Gang bei allen watschelnd ist, daß die Intelligenz sich normal entwickelt und endlich, daß bei allen die Keimdrüsen und das äußere Genitale sich normal entwickeln und normal funktionieren. Das Genitale ist sogar in manchen Fällen auffallend stark entwickelt.

Hier seien zwei an der ersten medizinischen Klinik beobachtete Fälle eingeschaltet. Von dem einen 4jährigen Fall (Beobachtung LXII) sind mir leider die Notizen abhanden gekommen. Ich kann nur die sehr charakteristische Abbildung bringen, die die Charakteristika des chondrodystrophischen Zwergwuchses in ausgeprägter Weise zeigt. Der Nasenrücken ist tief gesattelt, die Extremitäten sind enorm verkürzt, die Haut ist für die Extremitäten zu weit geworden und hat sich in dicke Falten gelegt.

Beobachtung LXIII: W. U., 17 Jahre alt. Vater des Patienten normal entwickelt. Ebenso die Eltern des Vaters und drei Geschwister desselben (nur eine Schwester hat eine Syndaktylie dreier Finger). Die Mutter des Patienten soll in frühester Jugend Rachitis gehabt haben, ist aber normal entwickelt. Von sieben Geschwistern des Patienten ist nur das jüngste, ein einjähriges Mädchen, am Leben, völlig normal. Das älteste Kind starb mit 14 Jahren an Tuberkulose, war normal entwickelt. Das zweite mit $3/4$ Jahren, das dritte mit $1/4$ Jahr, das vierte ist der Patient. Das fünfte und sechste mit $1/4$—$1/2$ Jahren, das siebente gleich nach der Geburt.

Patient war, wie alle übrigen Kinder, angeblich bei der Geburt normal. Mit einem halben Jahr schien er beim Urinieren Schmerzen zu haben, bald darauf bemerkte der Vater, daß das Kind im Wachstum zurückblieb und nur der Kopf viel größer wurde. Die Zunahme des Kopfes dauerte bis ca. zum siebenten Jahre. Er lernte mit zwei Jahren sprechen, die Intelligenz entwickelte sich völlig normal. Vor ca. einem halben Jahr traten Parästhesien und Müdigkeit in den Beinen auf. Er fing an, mit zusammengepreßten Knien zu gehen, seit einigen Wochen fällt auch das Aufsetzen schwer.

Körperlänge 125 cm, Spannweite 126 cm, Akromion bis zu den Fingerspitzen 47 cm, oberer Rand des Trochanter major bis zu den Fersen 53 cm, Länge der Hände 15 cm, Breite 10 cm, Länge der Füße 21 cm.

Der Hirnschädel ist viel größer als der Gesichtsschädel, ist etwas viereckig, Nasenwurzel tief eingezogen. Beim Blick nach links und nach oben horizontaler, resp. vertikaler Einstellungsnystagmus. Das Chvosteksche Phänomen beiderseits vorhanden. Leichte Dextroskoliose der Brustwirbelsäule. Die Hände sind kurz und breit, die Finger gleich lang, typische mains à trident. Röntgenologisch zeigt sich, daß die Epiphysenfugen an den Fingern noch nicht verschmolzen sind. Am Schädel zeigt sich die Sella turcica im vertikalen Durchmesser platt gedrückt, im horizontalen verbreitert.

Die Muskulatur ist normal entwickelt, das Genitale hyperplastisch. Die Achselhaare fehlen. Ebenso Behaarung an der Linea alba. Es besteht eine mäßig große Struma von ziemlich weicher Konsistenz.

Es bestehen Spasmen in den unteren Extremitäten. Beine in der Ruhelage adduziert, mit leichter Spitzfußstellung. Patellar- und Fußklonus vorhanden. Babinski positiv. Hypalgesie und Hypästhesie ca. von der Höhe des Rippenbogens nach abwärts, von den Darmbeinschaufeln aus nach unten geringer werdend, an den Füßen nur sehr gering.

Zusammenfassung: Typische Chondrodystrophie. Wir dachten anfangs an einen Hydrocephalus mit absteigender Degeneration der Pyramidenbahnen und spastischer Parese der Extremitäten. Doch hat sich für die Diagnose Hydrocephalus sonst kein Anhaltspunkt gewinnen lassen. Es wäre möglich, daß die spastische Parese durch Verengerung des Wirbelkanales infolge des

chondrodystrophischen Prozesses erzeugt wurde. Ich verweise auf die vorhin schon erwähnten Fälle von Lampe.

Vorkommen. Die Chondrodystrophie gehört nicht zu den ganz seltenen Erkrankungen. Nach Katolicky seien ca. 70 Fälle von Erwachsenen bekannt. Siegert zählt 53 weibliche und 50 männliche Fälle auf. In der Literatur finden sich mehrere Fälle von familiärem, resp. hereditärem Auftreten der Chondrodystrophie. Porak erwähnt eine chondrodystrophische Zwergin, die von einem chondrodystrophischen Kinde durch Kaiserschnitt entbunden wurde. Porak führt auch einen Fall von Charpentier an, eine 23jährige chondrodystrophische Zwergin, deren Schwester, Vater und Urgroßvater chondrodystrophische Zwerge gewesen seien. Poncet und Leriche beobachteten zwei



Abb. 92. Chondrodystrophische Familie (Vater, Beob. LXIV).

chondrodystrophische Schwestern, Decroly sah Chondrodystrophie bei Großvater, Vater und Kind. Auch Eichholtz sah familiäres Auftreten der Chondrodystrophie. Er sah zwei chondrodystrophische Schwestern, von denen die eine (42jährig) eine kinderlose Witwe war. Die andere (ca. 40jährig) hatte ein 18jähriges chondrodystrophisches Kind. Sie war durch Sectio caesarea entbunden worden. Auch der Vater der beiden Frauen soll Chondrodystrophie gehabt haben. Siegert erwähnt, daß er in der Anamnese von über 100 Fällen in der Literatur außer den eben angeführten keine Vererbung der Krankheit feststellen konnte. Doch liegen noch neuere Beobachtungen vor. Franchini und Zanasi beobachteten ein chondrodystrophisches Ehepaar. Die Frau wurde gravid und durch Kaiserschnitt entbunden. Das Kind, das die Autoren allerdings nicht selbst gesehen haben, soll mit 12 Jahren ca. 80 cm lang gewesen sein und einen großen Kopf und verkürzte Extremitäten gehabt haben. Es dürfte also, wie die Autoren mit Recht annehmen, ebenfalls chondrodystrophisch





Abb. 93.





Abb. 94.
Chondrodystrophische Familie (Sohn, Beob. LXV und Tochter, Beob. LXVI).

gewesen sein. Glaeßner stellte zwei Fälle von Chondrodystrophie in der Wiener Gesellschaft der Ärzte vor. Es waren Vater und Sohn, 56 resp. 20 Jahre alt, 101 resp. 108 cm hoch. Es ließ sich feststellen, daß seit vier Generationen immer Zwergwuchs in der männlichen Deszendenz bestand, während die Frauen vollkommen normal waren. Ein sehr schönes Beispiel für die Vererbung dieser Krankheit wurde auch in der ersten medizinischen Klinik beobachtet. Es handelte sich um Vater, Sohn und Tochter, ich reproduziere hier die Photographien. Der Vater war 49 Jahre, der Sohn 19, die Tochter 12 Jahre alt. Die Frau des Vaters war von normaler Statur. (Beobachtung LXIV, LXV und LXVI.)

Ätiologie. Wie ich schon eingangs erwähnt habe, wurde die Chondrodystrophie zuerst als fötale Rachitis aufgefaßt, eine Auffassung, die schon durch die Arbeiten von Parrot und Porak als unrichtig erkannt wurde; die bei der Chondrodystrophie vorkommende prämature Synostose des Os tribasilare hat Virchow als typisch für den endemischen Kretinismus angesehen und durch diese Annahme die Aufmerksamkeit auf die Schilddrüse in ätiologischer Beziehung gelenkt. Die Annahme einer Schilddrüseninsuffizienz ist durch die Arbeiten Kaufmanns und später Diederles als unrichtig erkannt worden, trotzdem haben später nochmals Hertoghe, Stöltzner und Moro die thyreogene Entstehung der Chondrodystrophie vertreten. In allen genau untersuchten Fällen (Diederle, Breus und Kolisko, Kassowitz etc.) ist aber die Schilddrüse völlig normal gefunden worden. Die Annahme von Moro, daß in seinem Falle eine Dysplasie der Schilddrüse vorgelegen habe, ist durch nichts gerechtfertigt. Auch in den von mir mitgeteilten Fällen fand sich kein einziges Symptom, das dem Symptomenkomplex der Hypothyreose angehört. Bekanntlich erweist sich auch die Schilddrüsentherapie selbst bei jungen Individuen völlig wirkungslos. In neuester Zeit hat auch Sumita die Unhaltbarkeit der Schilddrüsentherapie dargetan.

Lauze weist darauf hin, daß die Bouffons der Könige chondrodystrophische Zwerge waren, die als geistreich, vielrednerisch, schlagfertig, „verliebt in alles, was glänzt", oft auch als maniakalisch geschildert werden; Lauze faßt diesen Geisteszustand als eine Folge der Hypersekretion der interstitiellen Drüse auf. Euzière und Delmas beschreiben einen Fall von Chondrodystrophie mit psychischen Eigenschaften, ähnlich wie sie Lauze beschrieben hat; sie fassen diese aber als den Ausdruck der Degeneration auf und glauben nicht, daß solche psychische Merkmale mit der Chondrodystrophie in ursächlichem Zusammenhang stehen. An den von mir beobachteten Fällen von Chondrodystrophie habe ich nichts von den von Lauze beschriebenen charakteristischen Geisteseigenschaften bemerken können. Die Hypothese Lauzes dürfte kaum Anhänger finden.

Differentialdiagnose. Über die Differentialdiagnose gegenüber dem Kretinismus braucht man heute keine Worte mehr zu verlieren.

Eine andere Form der mikromelen Wachstumsstörung die Osteoporosis congenita (Kundrat) ist durch eine Störung der epiphysären, wie periostalen Knochenbildung charakterisiert. Sie ist klinisch bisher bedeutungslos gewesen, da die Früchte niemals lebensfähig waren; nur Hagenbach beschreibt einen Zwerg mit Tumor der Hypophyse, dessen Knochenveränderungen Hagenbach als Osteoporose auffaßt. Irgend welche haltbare Beziehungen dieser Krankheit zum Blutdrüsensystem bestehen bisher noch nicht.

V. Der Mongolismus.

(Mongoloide Idiotie.)

Der Mongolismus wurde zuerst von Langdon-Down als Krankheitsbild sui generis erkannt. Ich beschränke mich hier auf eine kurze Schilderung mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose gegenüber dem infantilen Myxödem, indem ich besonders den ausgezeichneten Schilderungen von Bourneville, Kassowitz, Scholz und Siegert folge.

Symptomatologie. Die mongoloiden Kinder zeigen untereinander große Familienähnlichkeit. Der Ausdruck Mongolismus kommt daher, daß die



Abb. 95. 6 ½ jähriges Mädchen (Mongolismus) mit 3 jährigem gesunden Schwesterchen.

Physiognomie dieser Kinder große Ähnlichkeit mit der der mongolischen Rasse aufweist. Während beim infantilen Myxödem der Schädel meist groß und ausgesprochen brachycephal ist, ist er beim Mongolismus klein und rund; die Lidspalten sind schmal, es fehlt ihnen die myxödematöse Schwellung, sie sind schief gestellt, schlitzförmig, es besteht Epikanthus; die Nase ist klein und sitzt wie ein Knöpfchen auf der verbreiterten und etwas eingesunkenen Nasenwurzel (Kassowitz), während beim infantilen Myxödem die Nasenwurzel stark eingezogen ist, wodurch die Nasenlöcher sichtbar werden. Sehr oft besteht bei Mongoloiden Konjunktivitis. Die Jochbogen springen etwas vor, die Stirne ist niedrig, flach, der Mund ist klein, geht aber beim Lachen stark in die Breite,

die Zunge ist nicht oder nur unwesentlich vergrößert, fissuriert, steht immer etwas zwischen den geöffneten Zahnreihen vor, der Unterkiefer ragt meist etwas über den Oberkiefer vor. Die Gaumenbögen sind hoch, die Kopfhaare sind weich, seidenartig, während sie beim Myxödem rauh und trocken sind und stellenweise fehlen. Die Ohren sind klein, zurückstehend, die Ohrläppchen in Dreieckform angewachsen (oreille mongolienne); während beim Myxödem der Gesichtsausdruck moros und unintelligent ist, ist er beim Mongolismus nur in den ersten Lebensjahren blöde und ausdruckslos, später heiter, komisch, imbezill. Ich verweise auf die beigegebene Abbildung. Den Wangen fehlt die Dicke des



Abb. 96. Derselbe Fall nach Schilddrüsenbehandlung

Myxödems, sie zeigen meist eine fleckige Röte. Während beim infantilen Myxödem resp. der Thyreoaplasie die Veränderung erst einige Zeit nach der Geburt erkennbar wird, ist der Mongolismus meist sofort zu erkennen, „c'est un petit chinois". Die Fontanellen und Nähte sind abnorm lange offen, die Dentition ist etwas verzögert und oft regellos. Die Zähne sind defekt, meist zeigt das Gebiß überhaupt zahlreiche Abnormitäten (Degenerationsgebiß [Vogt]); das Längenwachstum ist meist ebenfalls etwas gehemmt, doch besteht ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem infantilen Myxödem, indem alle diese Erscheinungen viel weniger ausgesprochen sind und die Knochenkerne meist zur normalen Zeit oder wenig verspätet auftreten. In manchen Fällen sah man nur vereinzelte Knochenkerne verspätet auftreten (Vogt). Siegert beobachtete sogar vorzeitige Verknöcherung der Epiphysenkerne. Später tritt

oft eine Verzögerung im Wachstum deutlich hervor, sogar ausgesprochener mongoloider Zwergwuchs wurde von Bourneville in einem Falle beobachtet. Die Haut ist glatt und feucht, es fehlen die Pseudolipome des infantilen Myxödems, oft besteht beim Mongolismus stärkere Adipositas. Der Hals ist regelmäßig, nicht verkürzt wie beim infantilen Myxödem, die Schilddrüse ist vorhanden. Sehr häufig ist der Bauch verdickt, es besteht Obstipation, nicht selten finden sich Nabelhernien. Unter 53 Fällen fand Kassowitz 44mal Vorhandensein einer Nabelhernie und 3mal eine Hernie in der Linea alba unterhalb des Nabels. Die Temperatur ist normal. Die beiden vorstehenden Abbildungen (Beobachtung LXVII), die ich Herrn Kollegen L. Mohr (Halle a. S.) verdanke, illustrieren den mongoloiden Gesichtsausdruck.

Das Skelett ist proportioniert, grazil, die Kinder lernen verspätet sitzen und stehen, es besteht eine große Schlaffheit der Gelenke, die Hände sind eher klein, plump, die Mittelphalanx der kleinen Finger ist oft verkürzt, die Endphalange atrophisch; auch der Daumen ist oft sehr kurz. (main mongolienne.) Sehr häufig sind die Gelenke außerordentlich schlaff, besonders die Hand- und Fußgelenke, aber auch die Hüftgelenke. Auch die Muskulatur ist oft hypotonisch. Oft finden sich andere Bildungsanomalien, wie angeborene Herzfehler, nicht selten leichter Strabismus oder Nystagmus. Das Genitale unterscheidet sich wesentlich von dem beim infantilen Myxödem, indem es nur wenig in der Entwicklung zurückbleibt. Beim männlichen Geschlecht ist Penis und Skrotum oft auffallend klein, Kassowitz findet dies unter 39 Knaben 19mal, Siegert in der Hälfte der Fälle. Der Descensus kann auch verspätet sein. Später sind die Genitalfunktionen meist normal, doch die Libido meist sehr gering. Die Mongoloiden sind meist nur kurzlebig, sie sind für Tuberkulose außerordentlich empfänglich. Die geistige Entwicklung ist meist nur verzögert oder es findet sich eine leichte Imbezillität, nur selten ausgesprochene Idiotie; die Kinder sind ziemlich lebhaft, ihre Aufmerksamkeit ist schwer zu fixieren, sie haben einen ziemlichen Nachahmungstrieb und posieren gerne.

Dem Mongolismus sind also für gewöhnlich nur wenig Züge des infantilen Myxödems beigemischt. Solche sind eventuell: ein geringer Grad von Zwergwuchs, ferner die Verzögerung der Dentition und des Fontanellenschlusses, die Auftreibung des Leibes, die Nabelhernie, die Obstipation, Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung, Anämie. Es gibt allerdings auch Fälle von Mongolismus, bei denen myxödematöse Symptome viel stärker hervortreten. Vogt, Neurath u. a. haben solche Fälle beschrieben.

Pathogenese und Therapie. Aus dem Gesagten geht hervor, daß für gewöhnlich von der Schilddrüsentherapie nur ein sehr geringer Einfluß zu erwarten ist. Nicht einmal Beschleunigung der Dentition und des Fontanellenschlusses tritt immer ein. Rasch gebessert wird nur die Obstipation und die Nabelhernie. Kassowitz sagt, daß man durch die Thyreoidintherapie bei jüngeren Kindern nur die später spontan auftretende Besserung antizipiert. In dem früher abgebildeten Fall kann der Erfolg als ein ungewöhnlich guter angesehen werden.

Wenn demnach beim Mongolismus eine geringe vorübergehende und nur in seltenen Fällen etwas stärker ausgesprochene Athyreosekomponente vorhanden zu sein pflegt, so kann doch zweifellos von der Schilddrüse aus das klinische Bild dieser Krankheit nicht erklärt werden. Damit stimmt überein, daß bei den wenigen bisher vorliegenden Autopsien die Schilddrüse meist ganz normal gefunden wurde (Neumann, Comby, Bourneville). Nur Philippe und Oberthur fanden in 4 Fällen entzündliche Sklerose und Lange leicht entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse. Bourneville sah in 5 Fällen,

Siegert in einem Falle die Thymusdrüse persistent. Der Befund an Mongoloiden-Gehirnen bietet nichts Charakteristisches dar und ähnelt dem bei der Idiotie (Scholz). Kassowitz denkt an eine gleichzeitige Erkrankung mehrerer Blutdrüsen, doch fehlt für diese Annahme bisher jeder objektive Befund. Am bemerkenswertesten in ätiologischer Beziehung scheint mir die sich immer wiederholende Beobachtung, daß die Mongoloiden Letztgeborene in einer kinderreichen Familie sind oder daß die Mütter sehr alt oder durch Krankheiten stark heruntergekommen sind. Shuttleworth bezeichnet die Mongoloiden daher als „Erschöpfungsprodukte".

Bei der Differentialdiagnose gegenüber dem infantilen Myxödem ist neben dem mongoloiden Gesichtsausdruck die Röntgenuntersuchung des Handskelettes wichtig.

XIII. Kapitel.

Die Erkrankungen des Inselapparates des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus.

Die Darstellung der Pathologie der inneren Sekretion des Pankreas begegnet vorderhand noch viel größeren Schwierigkeiten, als dies bei den anderen Blutdrüsen der Fall ist, besonders wenn sie hauptsächlich die klinischen Erscheinungen berücksichtigen soll. Das Pankreas ist nicht ausschließlich eine Drüse mit innerer Sekretion. Es gehört zu den wichtigsten Drüsen mit äußerer Sekretion und zeigt auch anatomisch hauptsächlich den Bau einer solchen. Tatsächlich war ja auch die Physiologie und Pathologie der äußeren Sekretion des Pankreas schon lange Gegenstand der Forschung, bevor klinische Beobachtungen und dann die Experimente mit Totalexstirpation des Pankreas an die Möglichkeit denken ließen, daß dem Pankreas neben der äußeren auch eine innere Sekretion zukommt.

Historische Entwicklung. Schon Bouchardat hat sklerotische Veränderungen des Pankreas bei einigen Fällen von Diabetes mellitus beobachtet und auf Grund dieser Beobachtungen die Vermutung geäußert, daß die Ursache des menschlichen Diabetes auf einer Erkrankung des Pankreas beruhe. Eine sichere experimentelle Grundlage für diese Anschauung ist erst durch die berühmten Experimente von v. Mering und Minkowski geschaffen worden. v. Mering und Minkowski zeigten, daß die Totalexstirpation des Pankreas beim Hunde neben den durch Ausfall des Pankreassaftes bedingten Resorptionsstörungen regelmäßig zu einer hochgradigen Zuckerausscheidung, ja sogar zu einem schweren, letal endigenden Diabetes führt.

Erst durch diese Entdeckung wurde das Interesse der pathologischen Anatomen allgemein auf das Pankreas gelenkt. Es folgten im Laufe des nächsten Dezenniums zahlreiche Angaben über verschiedenartige Alterationen des Pankreas bei Diabetes mellitus, sklerotische Veränderungen, entzündliche Prozesse etc. doch konnte man sich trotz des Gewichtes der experimentellen Befunde der Tatsache nicht verschließen, daß in vielen Fällen von schwerem Diabetes mellitus das Pankreas keine nachweisbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigte und andererseits, daß in manchen Fällen von hochgradiger Zerstörung des Pankreasgewebes der Diabetes ausgeblieben war. In ein neues Stadium trat die Frage, als man begann, die schon früher von Langerhans beschriebenen Inseln mit der inneren Sekretion des Pankreas in Beziehung zu bringen. Während die Drüsenacini das äußere Sekret des Pankreas liefern, sollen die Langerhansschen Inseln ein entwicklungsgeschichtlich selbständiges, im ganzen Pankreas zerstreutes Gewebselement darstellen, welches das für den Kohlehydratstoffwechsel wichtige Hormon direkt an die Blutbahn abgebe. Besonders wichtig für diese Anschauung war die Beobachtung von Ssobolew und von Schulze, daß nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges das acinöse Gewebe allmählich einer Atrophie anheim-

fällt, während die Inseln erhalten bleiben. Auch die Beobachtungen der pathologischen Anatomen ließen erkennen, daß die Inseln gegen die verschiedenartigsten Noxen sich viel refraktärer verhalten als das acinöse Gewebe. Damit schien die Erklärung für die zahlreichen Fälle von hochgradiger Erkrankung des Pankreas ohne Glykosurie gegeben; andererseits mehrten sich immer mehr die Angaben, daß beim Diabetes mellitus hauptsächlich die Inseln erkrankt seien, eine Richtung, die von Opie inauguriert, ganz besonders von Weichselbaum vertreten wird. Eine allgemeine Anerkennung hat die Inseltheorie aber bis heute nicht gefunden, da von pathologisch-anatomischer Seite immer wieder auf Fälle hingewiesen wird, bei denen trotz bestehendem Diabetes das Inselgewebe intakt, ja in einzelnen Fällen sogar besonders entwickelt gefunden wurde. Diese Befunde haben manche Autoren zu der Ansicht geführt, daß beide Gewebselemente des Pankreas, Acini und Inselapparat, das Pankreashormon produzieren. In neuester Zeit hat das Problem der inneren Sekretion des Pankreas noch eine weitere Komplikation erfahren; es wurde die Anschauung geäußert, daß der bedeutende Einfluß, den das Pankreas auf die Verdauung im Darm nimmt, nicht allein auf den enzymatischen Eigenschaften des Darmsaftes beruhe, sondern zum Teil auch eine Folge der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas sei (Lombroso). Beide Gewebselemente des Pankreas sollen daher sowohl an der äußeren wie inneren Sekretion des Pankreas beteiligt sein. Diese Lehre hat begreiflicherweise viel Verwirrung geschaffen.

Eine andere Seite des Problems ist die Frage, wie das Pankreas regulierend in den Zuckerstoffwechsel eingreift. Claude Bernard nahm beim Diabetes mellitus eine Steigerung der Zuckerproduktion an. Minkowski hat zuerst die Ansicht vertreten, daß bei Wegfall des Pankreashormones die Verbrennung des Zuckermoleküls im Körper Schaden leide. Naunyn neigt mehr der Ansicht einer Störung in der Glykogenese (Dyszoamylie) zu. Lüthje hat zuerst den sicheren Beweis erbracht, daß neben den Kohlehydraten auch das Eiweiß als Zuckerbildner in Betracht zu ziehen ist. Die Steigerung der Zuckerproduktion ist besonders seit den Untersuchungen O. Löwis wieder mehr diskutiert worden. Eppinger, Falta und Rudinger nahmen beim experimentellen Pankreasdiabetes sowohl Herabsetzung der Zuckerverbrennung (Wegfall des spezifischen inneren Sekretes) als auch Steigerung der Zuckermobilisierung (konsekutive Funktionssteigerung des chromaffinen Gewebes) an, eine Anschauung, die ich auch für den menschlichen Diabetes vertrat. v. Noorden stellte auf Grund der Versuche von Porges und Salomon die gesteigerte Zuckerproduktion wieder ganz in den Vordergrund, während neuerdings Starling und Knouthon für die ausschließliche Störung der Zuckerverbrennung eintreten.

Was nun endlich die Bedeutung des Pankreas für die Pathogenese des menschlichen Diabetes anbelangt, so gehen hier die Ansichten noch weit auseinander. Die Entdeckung des Zuckerstichs durch Claude Bernard hatte dazu geführt, daß man jeden Diabetes als einen neurogenen betrachtete. Nach der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes hingegen wandte sich die allgemeine Aufmerksamkeit dem Pankreas zu. Allein zwischen dem experimentellen Pankreasdiabetes und dem genuinen Diabetes des Menschen bestehen wesentliche Unterschiede. Die Intensität der Glykosurie ist bei letzterem viel höher. Gemeinsam mit Grote und Staehelin habe ich ferner auf die enorme Steigerung der Eiweißzersetzung und des respiratorischen Gaswechsels beim experimentellen Pankreasdiabetes hingewiesen. Beim genuinen Diabetes des Menschen ist aber der Eiweißbedarf ebenso wie der Kalorienbedarf nicht erhöht. Der Annahme von Benedict und Joslin, daß die Wärmeproduktion beim menschlichen Diabetes gesteigert sei, kann ich,

wie später ausgeführt wird, nicht zustimmen. In Anbetracht dieser wesentlichen Unterschiede habe ich gegen die pankreatozentrische Richtung in der Pathogenese des menschlichen Diabetes Stellung genommen; auch v. Noorden vertritt auf Grund seiner klinischen Erfahrung und der auf seiner Klinik durchgeführten Untersuchungen eine Anschauung, die neben dem Pankreas auch dem chromaffinen Gewebe resp. dem Nervensystem eine hohe Bedeutung zuerkennt.

Neben dem Pankreas und dem chromaffinen Gewebe ist sicher auch die Schilddrüse in der Genese mancher diabetischer Glykosurien von Wichtigkeit.

Die Disposition, welche den folgenden Ausführungen zugrunde liegt, muß, um eine gedrängte Darstellung der mannigfaltigen und komplizierten Fragen zu ermöglichen, in einigen Punkten von der bisher befolgten abweichen. Nach einigen Vorbemerkungen über die Anatomie und Entwicklungsgeschichte des Pankreas wird den Resultaten der experimentellen Forschung mehr Raum gegeben werden müssen, als dies bisher der Fall war. Besonders werde ich die nach Totalexstirpation des Pankreas bei Tieren auftretenden Stoffwechselstörungen ausführlicher behandeln. Auch der experimentelle nervöse Diabetes muß, sofern dies nicht schon im Kapitel Nebennieren geschehen ist, berücksichtigt werden. Im klinischen Teil sollen zuerst die grob-anatomischen Störungen des Pankreas zugleich mit den dabei auftretenden Störungen des Stoffwechsels geschildert werden, dann wird eine kurze Darstellung der klinischen Erscheinungen des genuinen Diabetes folgen, soweit dies notwendig ist, um die differierenden Punkte gegenüber den Stoffwechselveränderungen beim experimentellen Pankreasdiabetes hervorzuheben. Hingegen wird die pathologische Anatomie des genuinen Diabetes mellitus ausführlicher behandelt werden, wobei sowohl die Veränderungen des Pankreas wie die des Zentralnervensystems zu berücksichtigen sind. Erst dann will ich an die Diskussion der Frage herantreten, welche Rolle die innere Sekretion des Pankreas resp. die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Inselapparates in der Pathogenese des Diabetes mellitus spielen.

Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Die Bauchspeicheldrüse ist ein langgestrecktes walzenförmiges Organ, das quer vor der Pars lumbalis des Zwerchfells hinter dem Magen gelegen ist. Wir unterscheiden von rechts nach links: den breiten der Schlinge des Duodenums angelagerten Kopf, den Hals, den Körper und den Schwanz. Der Kopf ist mit der Schlinge des Duodenums innig verwachsen, während das linke Ende (Processus uncinatus) beweglicher ist. An der vorderen Fläche wird das Pankreas vom Peritoneum überkleidet. Die Länge des Organs beträgt ca. 19—22 cm, das Gewicht schwankt nach Vierordt zwischen 85 und 105 g, nach Orth zwischen 90 und 120 g. Das Pankreas ist außerordentlich reichlich vaskularisiert. Es empfängt einen größeren Ast (Arteria pancreatico-duodenalis superior) vom Ramus gastro-duodenalis der Arteria hepatica, ferner mehrere Äste von der Arteria lienalis und einen Ast (Arteria pancreatico-duodenalis inferior) von der Arteria mesenterica superior. Ein reichliches Nervengeflecht aus Ästen des Vagus und aus sympathischen Fasern, die vom Grenzstrang resp. von den großen sympathischen Ganglien herkommen, tritt in das Pankreas ein.

Die Drüsenacini des Pankreas bilden größere durch lockeres Bindegewebe verbundene Lappen, die wieder aus kleineren Läppchen zusammengesetzt sind. Die Ausführungsgänge der Acini vereinigen sich zum Ductus pancreaticus s. Wirsungianus, der gemeinsam mit dem Ductus choledochus in der Papilla Vateri ins Duodenum mündet. Ein größerer aus dem Kopf stammender Ausführungsgang, Ductus pancreaticus accessorius, vereinigt sich mit dem Ductus Wirsungianus. Vom Ductus accessorius zweigt häufig ein Verbindungs-

gang zum Duodenum ab (Ductus Santorini). Opie fand in zahlreichen Fällen diesen Gang obliteriert oder hochgradig verengt. Nur in solchen Fällen wird bei Verschluß des Hauptganges das Pankreassekret vollständig vom Darm abgeschlossen. Bei Verschluß des Ductus accessorius kann es zu isolierter Sklerose des Pankreaskopfes kommen. Ferner ist die Tatsache zu berücksichtigen, daß sich nicht selten akzessorische Pankreasläppchen im Duodenum befinden.

In den Läppchen des Drüsenparenchyms finden sich zwischen die einzelnen Acini eingelagert Zellhaufen, die aus polygonalen Zellen mit großen runden Kernen bestehen. Diese Zellen färben sich weniger deutlich als die Zellen der Acini. Das Protoplasma ist heller, es zeigt nicht die deutlichen Zymogenkörnchen wie das Drüsengewebe. Diese Zellhaufen, die in sehr verschiedener Zahl und Größe vorkommen, werden nach ihrem Entdecker Langerhanssche Inseln genannt. Sie finden sich bei allen Tierarten (Diamare), bei manchen sind sie sehr groß und sogar makroskopisch sichtbar. Sie zeigen einen besonderen Reichtum an Blutgefäßen. Die Kapillaren formen sich zu einem dichten, die Zellhaufen durchflechtenden Netz, ähnlich wie man dies bei den Nierenglomerulis sieht (Kühne und Lea). Diese Zellhaufen haben keine Verbindung mit den Ausführungsgängen der Drüse. Durch Injektion von den Ausführungsgängen her werden sie nie gefüllt (v. Ebner). Viele Histologen behaupten, daß die Langerhansschen Inseln von einer Kapsel umgeben sind (Renaut, Opie, Flint u. a.). Von anderen wird die Existenz der Kapsel bestritten (Diamare, Hansemann u. a.). Bemerkenswert ist jedenfalls, daß bei manchen Tierarten (z. B. bei den Knorpelfischen) die Kapseln konstant gefunden wurden (Rennie).

Über die Natur dieser Gebilde wurden sehr verschiedene Ansichten geäußert. Langerhans hielt sie für nervöse Gebilde, spätere Autoren für Lymphfollikel. Endlich wurde die Ansicht ausgesprochen, daß sie eine durch das ganze Pankreas zerstreute Drüse mit innerer Sekretion darstellen, die ein spezifisches inneres Sekret an das sie durchflechtende Kapillarnetz abgibt. Nach der Ansicht dieser Autoren sind die Langerhansschen Inseln vollständig selbständige Gebilde. Demgegenüber behaupten andere, daß das Inselgewebe in das Drüsengewebe übergehen könne und umgekehrt. Zuerst hat Laguesse Zwischenformen zwischen den Drüsen und Inselzellen beschrieben und bei gewissen funktionellen Anforderungen einen Übergang von der einen Gewebsart in die andere angenommen (balancément). Karakascheff ist der Ansicht, daß die Inseln nur eine Art Reservematerial darstellen und daß unter gewissen Bedingungen, z. B. beim Untergang von Drüsengewebe von den Inseln her eine Regeneration von Parenchym eintrete. Andererseits will Gutmann einen Übergang von Parenchym in Inselgewebe gesehen haben. Auch Swale Vincent und Tompson nehmen Übergänge zwischen den Drüsen und Inselzellen an. Die neueren embryologischen Studien und Untersuchungen über die im Pankreas vor sich gehenden Regenerationsvorgänge scheinen aber nicht geeignet, die Ansicht dieser Autoren zu stützen.

Das Pankreas ist entodermalen Ursprungs. Es sind drei Anlagen vorhanden, eine dorsale, vom Epithel des primitiven Duodenums und zwei ventrale von der rinnenförmigen Anlage des Ductus choledochus ausgehend. Laguesse hat zuerst nachgewiesen, daß die Inseln ebenso wie das Drüsenparenchym epithelialen Ursprungs sind, er hat auch gezeigt, daß sich die Inseln gleichzeitig mit dem Drüsengewebe aus den primitiven Zellsträngen differenzieren. Die neueren Untersuchungen an menschlichen Föten (Pearce, Weichselbaum und Kyrle, Mironescu) lassen keinen Zweifel mehr darüber übrig, daß das Inselgewebe schon im frühesten Fötalleben sich ebenso wie die Acini aus epithelialen Zellsträngen entwickelt.

Der jüngste Fötus, bei dem Langerhanssche Inseln beobachtet wurden, war 54 mm lang (Pearce). Bei einem 50 mm langen Fötus hatten Weichselbaum und Kyrle sie noch nicht gefunden. Die Langerhansschen Inseln finden sich zuerst im distalen Teil des Pankreas. Auch bei Erwachsenen sind sie im Schwanzteil häufiger (Opie). v. Hansemann nahm an, daß die Inseln mesenchymalen Ursprungs seien, allein Weichselbaum und Kyrle fanden sie auch später noch in Verbindung mit dem Ausführungsgang des Pankreas und halten sie daher für entodermal. Ferner zeigen auch die Beobachtungen über die Regenerationsvorgänge im Pankreas bei reichlichem Untergang von Drüsengewebe, daß sich die Inseln immer aus dem Ausführungsgang entwickeln (Ssobolew, Kyrle); besonders schön zeigen die Versuche von Kyrle mit Pfropfung von Pankreasstücken in die Milz, daß bei den nach kurzer Zeit einsetzenden Regenerationsvorgängen sich Inseln und acinöses Gewebe selbstständig aus dem Epithel der Ausführungsgänge entwickeln.

I. Experimenteller Teil.

A. Der Diabetes nach Pankreasexstirpation.

Zuerst sei der Kohlehydratstoffwechsel nach Pankreasexstirpation geschildert. Die völlige Exstirpation des Pankreas hat bei allen Tierarten Störungen im Zuckerstoffwechsel zur Folge. Bei einzelnen Vogelarten kommt es zwar nicht zur Glykosurie, wohl aber zur Hyperglykämie. Die Bedeutung des Pankreas für den Zuckerstoffwechsel ist also eine universelle. Am genauesten sind die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hunde studiert; ich werde daher hauptsächlich die Beobachtungen in den Experimenten am Hunde der folgenden Darstellung zugrunde legen. Die völlige Entfernung des Pankreas beim Hunde ruft immer einen Diabetes hervor. Die negativen Resultate, welche manche Forscher, besonders die vor Mering und Minkowski in einigen Experimenten erzielten, sind darauf zurückzuführen, daß die Totalexstirpation des Pankreas sehr schwierig ist und daß manchmal geringe Reste genügen, um den Ausbruch der Krankheit zu verhindern. Lüthje hat noch später Versuche mitgeteilt, in welchen trotz völliger Exstirpation die Glykosurie ausgeblieben sein sollte. Es bestand aber, wie Lüthje selbst angab, nach der Operation Hyperglykämie, auch ergaben spätere histologische Untersuchungen des Duodenums noch Reste von Pankreasgewebe. In mehr als 40 Versuchen, die wir selbst im Lauf der letzten Jahre anstellten, haben wir ebenso wie Minkowski niemals das Auftreten eines schweren Diabetes vermißt. Wird ca. ein Drittel des Organs zurückgelassen, so bleibt gewöhnlich der Diabetes aus, es kann aber, wenn das zurückgelassene Stück infolge entzündlicher Prozesse Schaden nimmt, noch später der Diabetes sich entwickeln. Wird ein noch kleineres Stück des Pankreas zurückgelassen, so tritt nur ein leichter Diabetes auf, d. h. es kommt nur zur Zuckerausscheidung, wenn der Kohlehydratstoffwechsel durch reichlich amylaceenhaltige Nahrung überlastet wird (Sandmeierscher Diabetes).

Der Zucker, welcher nach Totalexstirpation des Pankreas im Harn ausgeschieden wird, ist Traubenzucker. Die Zuckerausscheidung setzt meist schon wenige Stunden nach der Operation ein, in ca. 48 Stunden entwickelt sich der Diabetes zu voller Höhe. Vor dem Tod der Versuchstiere sinkt die Zuckerausscheidung meist allmählich ab. Die Lebensdauer nach der Operation beträgt acht bis höchstens vierzehn Tage. Genaueres über die Intensität der Zuckerausscheidung ist durch die ausgezeichnete Arbeit Minkowskis bekannt geworden. Minkowski zeigte, daß Zufuhr von Traubenzucker die bestehende

Glykosurie um den zugeführten Betrag an Zucker erhöht, ferner, daß auf der Höhe der Stoffwechselstörung die Menge des ausgeschiedenen Zuckers zu der des ausgeschiedenen Stickstoffs immer in einem bestimmten Verhältnis steht. Dieser Quotient D:N beträgt 2,8—3, gleichgültig, ob die Hunde hungern oder mit Fleisch oder sonst einem Eiweißkörper gefüttert werden. Minkowski hat daraus den Schluß gezogen, daß in diesem Quotienten der Umfang, in welchem der tierische Organismus aus Eiweiß Zucker zu bilden imstande sei, zum Ausdruck kommt. Die Tiere verarmen außerordentlich rasch an Glykogen. Nach 48 Stunden ist die Leber nahezu glykogenfrei und erweist sich später als hochgradig verfettet. In den Muskeln hält sich das Glykogen aber noch lange Zeit. Die Leukocyten sind sogar auffallend glykogenreich. Zufuhr von Traubenzucker vermag den Glykogenschwund nicht aufzuhalten. Das Vermögen, Glykogen zu bilden, verschwindet jedoch nicht vollständig, da bei Zufuhr von Lävulose ein Teil derselben als Glykogen angesetzt zu werden vermag, wodurch auch die Leberverfettung, wie Eppinger und ich beobachteten, aufgehalten wird. Ein Teil der Lävulose wird als Lävulose, ein anderer Teil als Glykose ausgeschieden. Die Frage, ob die durch Zufuhr von Eiweiß bedingte Steigerung der Zuckerausscheidung auf direkter Bildung von Zucker aus Eiweiß beruhe, ist besonders durch die vielfachen Einwände Pflügers lebhaft diskutiert worden, bis Lüthje dargetan hat, daß nach reichlicher Fütterung von Kasein die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers weit über den möglichen Glykogenvorrat hinausgeht. Die Zufuhr von Fett steigert die Zuckerausscheidung nicht, doch ist zu bedenken, daß das Fett infolge des mangelnden Pankreassaftes schlecht resorbiert wird. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Pankreatin haben wir in einzelnen Versuchen doch beträchtliche, allerdings nur vorübergehende Steigerung des Quotienten D:N (bis 7) gesehen.

Neben der Glykosurie besteht Polyurie und Ketonurie. Das Vorkommen der letzteren wurde von manchen Autoren bestritten, allein schon die Versuche von Embden und Lattes lassen erwarten, daß beim pankreas-diabetischen Hund eine Disposition zur Ketonurie besteht. Bei Durchströmung der Leber eines pankreaslosen Hundes mit normalem Rinderblut wurden nämlich so große Mengen von Acetessigsäure gefunden, wie die Leber normaler Tiere nur beim Zusatz der stärksten Acetonbildner entstehen läßt. Allard sah bei völlig pankreaslosen Hunden überdies nicht unbeträchtliche Mengen von Acetessigsäure und Betaoxybuttersäure auftreten, besonders dann, wenn Stücke vom Pankreas unter die Bauchhaut verlagert und erst später exstirpiert wurden, wenn also die Entwicklung der diabetischen Stoffwechselstörung verlangsamt wurde. Bei solchen Tieren entwickele sich die Ketonurie dann ziemlich hochgradig und führte ev. auch zum Koma.

Auch der Eiweißstoffwechsel zeigt beim Pankreasdiabetes bestimmte Störungen. Schon Minkowski hat darauf hingewiesen, daß nach der Entfernung des Pankreas eine Steigerung der Eiweißzersetzung auftritt. Gemeinsam mit Grote und Staehelin habe ich gezeigt, daß diese Steigerung konstant und ihre Intensität gesetzmäßig ist. Der Hungereiweißumsatz beträgt nach völliger Exstirpation das drei- bis dreieinhalbfache des Hungereiweißumsatzes vor der Exstirpation. Mohr hat kleinere Werte gefunden, doch konnten in den späteren Untersuchungen von Eppinger, Rudinger und mir unsere früheren Angaben bestätigt werden.

Auch die Salzausscheidung ist nach Untersuchungen von Whitney und mir beträchtlich erhöht.

Endlich ist auch der respiratorische Stoffwechsel nach Untersuchungen von Grote, Staehelin und mir und von Mohr wesentlich gesteigert. Unsere

Untersuchungen sind im Jaquetschen Respirationsapparat ausgeführt worden. Schon die beträchtliche Steigerung der Eiweißzersetzung ließ infolge der spezifisch dynamischen Energie des Eiweißes eine Erhöhung der Kalorienproduktion erwarten. Nach unseren Untersuchungen liegt aber die Umsatzsteigerung (ca. 42% in den durch Fieber nicht komplizierten Versuchen) noch höher, als aus der Eiweißzersetzung berechnet werden kann. Überdies ist schon aus der rapiden Körpergewichtsabnahme, die sich auch in den späteren mit Eppinger und Rudinger durchgeführten Versuchen fand, die Umsatzsteigerung zu erschließen.

Dadurch, daß sehr sauerstoffreiche Körper (Zucker und Ketonkörper) ausgeschieden werden, stellt sich der respiratorische Quotient sehr tief ein. In unseren Versuchen schwankte er durchschnittlich um 0,73.

Die Erregbarkeit gewisser sympathischer Nerven ist bei pankreaslosen Hunden erhöht. O. Löwi zeigte, daß die Instillation von Adrenalin in das Auge pankreasloser Hunde Mydriasis hervorruft. Es wird also ein bisher unterschwelliger Reiz wirksam. Damit stimmt überein, daß subkutane oder intraperitoneale Injektion von Adrenalin nach den Untersuchungen von Eppinger, Rudinger und mir den Quotienten D : N hochgradig steigert. Die den Quotienten 2,8 übersteigende Zuckermenge war größer als diejenige, welche unter gleichen Bedingungen bei normalen hungernden Hunden durch Adrenalin zu erzielen ist. Es ist also die glykosurische Wirkung des Adrenalins beim pankreaslosen Hund gesteigert. Da diese Versuche mit Adrenalin auf der Höhe der Stoffwechselstörung, also zu einer Zeit, wo der Glykogenbestand bereits auf ein Minimum reduziert ist, vorgenommen wurden, da ferner der Quotient nachher nicht unter 2,8 absank, so ist anzunehmen, daß diese Steigerung der Glykosurie nicht allein durch eine Mehreinschmelzung von Glykogen resp. durch eine Ausschwemmung zirkulierenden Zuckers, sondern auch durch eine Mehrbildung von Zucker zustandekommt.

Auf die Intensität des Pankreasdiabetes nehmen auch andere Blutdrüsen Einfluß. Dies zeigen die Versuche mit gleichzeitiger Exstirpation der Schilddrüse resp. der Epithelkörperchen. Nach Exstirpation der Schilddrüse ist bekanntlich der Hungereiweißumsatz erniedrigt. Wird gleichzeitig das Pankreas herausgenommen, so beträgt der Hungereiweißumsatz ca. das 3—3½-fache eines gleichgroßen thyreoidektomierten Hundes, ist also absolut niedriger als nach Exstirpation des Pankreas allein. Die Zuckerausscheidung ist aber absolut gleichgroß, so daß der Quotient D : N höher ausfällt. In Versuchen, in welchen mit dem Pankreas gleichzeitig ein großer Teil des Epithelkörperchenmateria s entfernt wurde, fanden wir ferner die Intensität des Diabetes wesentlich erhöht. Wir beobachteten Quotienten von 3,6, dies, obwohl auch die Hungereiweißzersetzung (bezogen auf das Körpergewicht) größer war, als bei Hunden von dieser Größe nach Exstirpation des Pankreas allein zu erwarten gewesen wäre. Erwähnenswert ist ferner die Angabe Zülzers, daß in einem Versuch nach Exstirpation des Pankreas und gleichzeitiger Unterbindung der Nebennierenvenen beim Hund die Intensität der Zuckerausscheidung nur sehr gering und vorübergehend war.

Wir wollen nun der Frage näher treten, wie man sich das Zustandekommen der Glykosurie nach Pankreasexstirpation resp. den regulatorischen Einfluß des Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel unter normalen Verhältnissen vorzustellen hat. Es wird allgemein anerkannt, daß bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse die Annahme einer inneren Sekretion des Pankreas nicht zu umgehen ist. Vermutungen früherer Autoren, daß die durch die schwere Operation gesetzten Reizungen oder Verletzungen sympathischer Nervengeflechte die Glykosurie bedingen, sind durch die Transplantationsversuche Minkowskis

und Hédons widerlegt worden. Wird der im Mesenterium des Duodenums gelegene Teil des Pankreas mit seinen Gefäßstielen unter die Haut verlagert und später der übrige Teil des Pankreas entfernt, so bleibt der Diabetes aus. Es genügt dann ein minimaler Eingriff, um das verpflanzte Stück zu entfernen und den Diabetes in seiner vollen Intensität hervorzurufen. Daß die Anwesenheit von Pankreassaft im Darm zum normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels nicht notwendig ist, geht schon daraus hervor, daß Zufuhr von Pankreatin zwar die Resorptionsstörungen wesentlich bessert, die Intensität der Zuckerausscheidung aber eher steigert.

Die angeführten Versuche lassen, wie schon erwähnt, die Annahme einer inneren Sekretion des Pankreas zu. Es ist bisher aber noch nicht gelungen, das innere Sekret zu fassen und chemisch zu definieren. Selbst über die Abführwege desselben weiß man noch nichts Sicheres. Biedl hat in sehr interessanten Versuchen gezeigt, daß nach Ableitung der Lymphe des Ductus thoracicus nach außen bei Hunden Glykosurie auftreten kann. Biedl schloß daraus, daß das innere Sekret des Pankreas durch die Lymphe abgeführt wird. Später gaben Biedl und Offer an, daß die Adrenalinglykosurie durch gleichzeitige Injektion von Duktuslymphe verhindert werden könne.

Wenn das innere Sekret des Pankreas durch die Lymphe abgeführt würde, so sollte man erwarten, daß beim pankreaslosen Hund durch Zufuhr von Lymphe normaler Hunde die Intensität der Stoffwechselstörung wesentlich herabgemindert resp. die Zuckerausscheidung wenigstens für einige Zeit ganz zum Verschwinden gebracht werden könnte. In zahlreichen darauf hingerichteten Untersuchungen konnten wir dies aber nicht finden. Wir haben bei großen Hunden, die reichlich mit Kohlehydrat gefüttert waren, die Lymphe aus dem Ductus thoracicus durch viele Stunden hindurch aufgefangen und diese Lymphe pankreaslosen Hunden entweder subkutan injiziert oder ganz allmählich Tropfen für Tropfen, in eine freigelegte Vene einlaufen lassen, ohne dadurch den Quotienten D : N auch nur für Stunden wesentlich zu beeinflussen. Wenn Biedl neuerdings angibt, daß es ihm in ähnlichen Versuchen gelungen sei, den Quotienten D: N von 1,8% auf 1,5—1,2% herabzudrücken, so scheint mir dieser Ausschlag viel zu gering, um diese wichtige Frage zu entscheiden. Die bei Lymphfistelhunden auftretende Glykosurie wird neuerdings von Tuckett durch die dabei gesetzte Verletzung sympathischer Nerven am Halse sowie durch die Narkose zu erklären versucht. Diese Erklärung scheint mir in Anbetracht der hohen von Biedl gefundenen Zuckerprozente nicht befriedigend. Wenn das innere Sekret des Pankreas nicht auf dem Lymphwege abgeführt werden sollte — ich möchte diese Frage noch offen lassen — so bliebe noch die Abfuhr durch die Pankreasvenen übrig.

Wir haben deshalb das Blut aus den Pankreasvenen großer Hunde aufgefangen und das Serum pankreaslosen Hunden subkutan injiziert. Auch in diesen Versuchen war der Erfolg negativ. Auch von Ehrmann liegen derartige Versuche mit dem gleichen negativen Resultat vor. Sehr viel läßt sich aus diesen Versuchen nicht schließen. Das Pankreas ist ausgezeichnet durchblutet, es wäre möglich, daß die im Verlauf einer halben Stunde gewonnene Blutmenge nicht genügend inneres Sekret führt, um einen deutlichen Ausschlag zu erzielen. Auch ist zu bedenken, daß das Pankreasvenenblut unter normalen Verhältnissen der Leber zugeführt wird, während es in unseren Versuchen direkt in den großen Kreislauf gelangte. Endlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß das innere Sekret an die Blutkörperchen gebunden ist. Die ausgezeichnete Durchblutung des Pankreas mag auch den Grund dafür abgeben, daß es bisher noch nicht gelungen ist, ein den Kohlehydratstoffwechsel wirksam beeinflussendes Extrakt des Pankreas zu gewinnen. Die

Verhältnisse scheinen hier ähnlich zu liegen, wie bei den ebenfalls ausgezeichnet vaskularisierten Epithelkörperchen. Das Pankreas ist eben in bezug auf sein inneres Sekret keine Vorratsdrüse, wie es z. B. die Schilddrüse ist. Möglicherweise wird das gebildete innere Sekret sofort abgeführt. Zülzer hat, wohl von ähnlichen Erwägungen ausgehend, die Pankreasvenen unterbunden, so eine Stauung in der Drüse erzeugt und will von dem so gewonnenen Extrakt der Drüse eine günstige Beeinflussung der Glykosurie pankreasloser Hunde und auch der Ketonurie beim menschlichen Diabetes gesehen haben. Sehr überzeugend sind die Angaben Zülzers nicht. Die Ausschläge beim pankreaslosen Hund sind sehr gering, beim menschlichen Diabetes werden aber durch die Injektion des Zülzerschen Präparates Schüttelfröste hervorgerufen, welche die Stoffwechselstörung in unabsehbarer Weise beeinflussen.

Die Frage, welchem Gewebselement des Pankreas die Produktion des hypothetischen inneren Sekretes zuzuschreiben sei, ist seit der Entdeckung der Inseln, speziell im Hinblick auf die beim menschlichen Diabetes erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde, vielfach diskutiert worden. Ich halte es für zweckmäßig, die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen vollkommen getrennt zu besprechen, da vieles dafür spricht, daß der menschliche Diabetes nicht einheitlicher Natur ist, und da die nach Abschluß des Pankreassaftes beobachteten Resorptionsstörungen bei den verwendeten Versuchstieren von denen beim Menschen in mancher Beziehung abzuweichen scheinen. Bald nach Entdeckung der Langerhansschen Inseln wurde die Ansicht geäußert, daß diese Gebilde, welche in ihrem histologischen Aufbau eine gewisse Ähnlichkeit mit gewissen Blutdrüsen besonders mit der Nebennierenrinde und den Epithelkörperchen aufweisen, das innere Sekret des Pankreas produzieren, während das Drüsenparenchym ausschließlich die Produktion des äußeren Sekretes besorge. Die von mehreren Autoren später vertretene Anschauung, daß die Langerhansschen Inseln in Drüsenparenchym übergehen können oder umgekehrt, habe ich schon bei der Besprechung der Anatomie und Entwicklungsgeschichte des Pankreas erwähnt und habe mich unter Berücksichtigung des ganzen vorliegenden Materials histologischer und entwicklungsgeschichtlicher Beobachtungen der Ansicht jener Autoren angeschlossen, welche dem Inselapparat eine morphologische und entwicklungsgeschichtliche Selbständigkeit zuerkennen. Von besonderer Wichtigkeit für die Inseltheorie waren später Experimente, welche auch eine funktionelle Selbständigkeit im hohen Grade wahrscheinlich machten.

Schon Katz und Winkler hatten die Beobachtung gemacht, daß nach Unterbindung eines größeren Ausführungsganges sich die Inseln eine Zeitlang erhalten, während das Drüsenparenchym in dem betreffenden Pankreasteil zugrunde geht. Die allgemeine Aufmerksamkeit wurde aber erst durch die unabhängig voneinander durchgeführten Untersuchungen v. Ssobolew und Schulze auf diesen Gegenstand gelenkt. Schultze unterband einen größeren Pankreaslappen beim Meerschweinchen und beobachtete, daß auch nach 80 Tagen die Inseln erhalten waren, während von den Acinis sich nur noch Spuren in dem sklerotischen Gewebe fanden. Erwähnenswert ist ferner, daß nach den Untersuchungen von Schulze im Hunger die Inseln keine Veränderung erleiden, während die Pankreasacini die durch die herabgesetzte Funktion bedingten bekannten Veränderungen aufweisen. Schulze kommt zu dem Schluß, daß die Inseln physiologisch vollständig unabhängige Gebilde seien. Ssobolew experimentierte bei Kaninchen, Katzen und Hunden. Am deutlichsten waren die Resultate beim Kaninchen. Das beim Kaninchen zwischen den beiden Blättern des Mesenteriums flächenartig ausgebreitete Pankreas besitzt einen einzigen Ausführungsgang. Wird dieser unterbunden, so schrumpfte das Pankreas hochgradig durch Atrophie des Drüsenparenchyms. In diesem Klümpchen sklerotischen Gewebes fand Ssobolew zwischen dem 30. und 120. Tag nach der Operation zwar leichte Veränderungen der Inseln durch den sklerotischen Prozeß; doch erholten sich später die Inseln wieder teilweise; auch 400 Tage nach der Operation waren die Inseln noch erhalten. Auch in analogen Experimenten beim Hund

und der Katze überlebten die Langerhansschen Inseln. Beim Hund fand Ssobelow die Atrophie des Drüsengewebes weniger ausgesprochen, da sich, wie er annimmt, neue Ausführungsgänge bilden. Tiberti fand nach Unterbindung des Ausführungsganges beim Kaninchen zuerst vermehrte Bildung von Zymogenkörnchen in den Acinis, die er als Hypersekretion deutet, dann Hyposekretion und endlich völliges Aufhören der Körnchenbildung. Später tritt geringe Regeneration von den Ausführungsgängen her ein. In späteren Untersuchungen gibt Tiberti an, daß der größte Teil der Acini schwindet und daß Gebilde übrigbleiben, deren Deutung als restierende Inseln nicht sicher sei. Bei 2 Kaninchen fand Tiberti 5 Monate nach der Operation leichte Glykosurie. Bei Hunden ist nach den Untersuchungen Tibertis die Sklerose des Pankreas weniger deutlich als beim Kaninchen, es bleiben sowohl Inseln wie Acini zum Teil erhalten.

Visentini unterband bei 24 Hunden die Pankreasausführungsgänge; er untersuchte das Pankreas 212 Tage nach der Operation und fand eine allmählich fortschreitende Sklerose. Selbst nach 120 Tagen fanden sich noch einzelne Drüsenläppchen; in zwei Versuchen (nach 260 resp. nach 212 Tagen) war das Drüsengewebe vollständig zugrunde gegangen. Bei dem Hund, welcher 212 Tage überlebt hatte, wurde eine leichte Glykosurie gefunden.

Sauerbeck fand nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges bei Kaninchen allmählich fortschreitende Sklerose des Drüsenparenchyms, die Inseln zeigten ähnlich wie in den Untersuchungen Ssobolews vorübergehend Schädigungen ihrer Struktur durch den sklerotischen Prozeß. In diesem Stadium beobachtete Sauerbeck in Übereinstimmung mit älteren Versuchen Hedons oft auch beträchtliche Glykosurie, in späteren Stadien zeigten die Inseln wieder normale Struktur, jetzt bestand auch keine Glykosurie mehr. Lombroso fand bei Untersuchung von 41 Hundebauchspeicheldrüsen, daß die Unterbindung der Ductus pankreatici beim Hunde nicht unbedingt zur Sklerose führe. Sowohl Inseln wie Acini können zum Teil erhalten bleiben.

In Untersuchungen an Kaninchen fanden Lombroso und Sacerdote nach Unterbindung des Duktus die Inseln zwar erhalten, aber an Zahl und Größe vermindert und ihre Gestalt verändert.

Endlich seien noch die Untersuchungen von Zuntz und Mayer erwähnt. Nach Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas beim Hunde fanden sie in manchen Fällen noch reichliche Drüsenacini erhalten, welche mehr oder weniger deutliche Veränderungen ihrer Struktur zeigten. Ganz ausnahmsweise fanden sie die Acini beinahe vollständig zugrunde gegangen. Die Langerhansschen Inseln zeigten ebenfalls Veränderungen der Struktur „vielleicht sind sie kleiner, aber ihre Zahl scheint nicht vermindert zu sein“. Ein Teil der Inselzellen zeigte schon nach wenigen Tagen Veränderungen, in jedem Fall entwickelten sich die Veränderungen der Inseln viel langsamer als die der Acini.

Lombroso hat in seinen Arbeiten und in einem ausführlichen Referate an den eben ausgeführten Untersuchungen strenge Kritik geübt und ist zu dem Schluß gekommen, daß die funktionelle Selbständigkeit der Langerhansschen Inseln bisher noch keineswegs bewiesen sei. Auf diese Anschauung Lombrosos hat wohl die hauptsächlich von Lombroso selbst vertretene Lehre großen Einfluß, daß auch der äußeren Sekretion des Pankreas nicht jene Selbständigkeit und Unabhängigkeit von der inneren Sekretion zukomme, wie man lange Zeit anzunehmen geneigt war. Bevor ich die Frage von der Selbständigkeit des Inselapparates diskutiere, muß ich daher erst auf die Resorptionsstörungen nach Exstirpation des Pankreas resp. nach Unterbindung der Pankreasgänge eingehen.

Schon Abelmann, dem wir die grundlegenden Untersuchungen über die Resorptionsstörung nach Pankreasexstirpation verdanken, hat angegeben, daß zwar nach Totalexstirpation die Fettresorption im Darm fast völlig aufhört, wobei die Fettspaltung noch ganz gut sein kann, daß aber die Resorptionsstörung niemals diesen extremen Grad erreicht, wenn ein Teil des Pankreas zurückgelassen wird, auch wenn seine Verbindung mit dem Darm aber vollständig aufgehoben wird. Auch nach Unterbindung der Ausführungsgänge ist die Resorptionsstörung nie eine so tiefgehende. Man suchte dies dadurch zu erklären, daß in diesem Falle der Pankreassaft zum Teil resorbiert würde und auf dem Blutwege zum Darm gelangte oder daß die Pankreasfistelhunde das nach außen abströmende Sekret aufleckten (Sinn, Heß, Burckhardt u. a.).

Außerdem ist betont worden, daß bei Hunden oft akzessorische Pankreasgänge vorkommen und in solchen Fällen daher der völlige Abschluß des Pankreassaftes vom Darm schwierig sei. Sinn und Heß finden beim Hund fast regelmäßig einen 3. Ausführungsgang des Pankreas. Die Unterbindung aller Gänge ist nach Sinn und Heß intra vitam überhaupt sehr schwer. Wenn sie gelingt, so führt sie schon innerhalb mehrerer Wochen zu einer nahezu totalen Sklerose des Pankreasgewebes. In diesen Fällen fanden Heß und Sinn keinen Diabetes, meist aber erhebliche vorübergehende Störung der Eiweiß- und Fettresorption. In einigen Fällen war allerdings die Ausnützung eine recht gute. Lombroso hat in seinen zahlreichen Versuchen folgendes ermittelt: Die Fettresorption ist beim Hund eine ziemlich gute, wenn die sämtlichen Pankreasgänge unterbunden werden oder wenn nach Verlagerung eines Teils des Pankreas und Anlegung einer Fistel nach außen der übrige Teil exstirpiert wird. Dies trifft nach Lombroso auch zu, wenn das Auflecken des Sekretes vollkommen verhindert wird.

In dem einen im Laboratorium Minkowskis ausgeführten Versuch war die Störung der Fettresorption allerdings nicht unbeträchtlich (bis 60 %). Als später der Gefäßnervenstiel des verlagerten Pankreasstückes unterbunden und durchschnitten wurde, trat vorübergehend Glykosurie auf, die Fistel sezernierte weiter. Erst nach Exstirpation des zurückgelassenen Stückes entwickelte sich der Diabetes und die Resorptionsstörung zur vollen Höhe. In einem zweiten analogen Versuch bestand von vornherein Glykosurie, die Resorptionsstörung war in diesem Fall aber geringer (38,7 %). Ferner hat Lombroso nachgewiesen, daß Galle, Speichel, Darmsaft keine Veränderung ihrer enzymatischen Eigenschaften aufweisen, daß also eine Ausscheidung von resorbiertem Pankreassekret in den Darm unwahrscheinlich sei. Dies wurde auch von Zuntz und Mayer bestätigt. Lombroso schließt aus seinen Versuchen, daß der Einfluß des Pankreas auf die Fettresorption auch durch ein inneres Sekret bedingt würde. Analoge Versuche hat Fleckseder angestellt. Auch er beobachtete, daß die Ausnützung von Fett und Eiweiß bei den Fisteltieren etwas herabgesetzt ist, gleichgültig ob das Sekret aus der Fistel frei abfließen kann oder gestaut wird, ob es aufgeleckt wird oder nicht. Sehr interessant ist ein Versuch Fleckseders, in dem sich allmählich durch zunehmende Sklerose des zurückgelassenen Pankreasstückes ein Diabetes zur vollen Höhe entwickelte, die Sekretion aus der Fistel versiegte, die Fettresorption aber jetzt besser war als vorher.

Lombroso hat in seinem Referat, wie schon vorhin erwähnt, die Bedeutung der Unterbindungsversuche für die funktionelle Selbständigkeit des Inselapparates angezweifelt. Die eben erwähnten Versuche über die Resorptionsstörung verwendet er im gleichen Sinn und kommt zu dem Schluß, daß sich sowohl Inseln wie Drüsenparenchym an der Produktion des inneren Pankreassekretes beteiligen und daß dieses für den Kohlehydratstoffwechsel ebenso wie für die Fettresorption von Bedeutung sei.

Die Verquickung beider Fragen scheint mir eine unglückliche zu sein. Aus den eben angeführten Versuchen geht hervor, daß beide Störungen durchaus nicht parallel gehen. So finden wir in einem Versuch Lombrosos verhältnismäßig gute Resorption trotz bestehender Glykosurie, in einem Versuch Fleckseders sogar recht gute Resorption trotz eines voll entwickelten Diabetes. Andererseits finden sich in einem Versuch Lombrosos eine nicht unbeträchtliche Resorptionsstörung trotz Fehlens jeder Störung im Kohlehydratstoffwechsel. Soviel ist also sicher, daß, wenn ein inneres Sekret des Pankreas die Fettresorption tatsächlich wesentlich beeinflußt, es nicht mit dem den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Pankreashormon identisch ist. Wie wir später sehen werden, geht das gleiche aus den Beobachtungen am menschlichen Diabetes hervor.

Beim Menschen liegen diese Verhältnisse überhaupt viel klarer wie beim Hund. Hier finden wir Fälle mit schwerem tödlichem Diabetes und hochgradiger isolierter Erkrankung des Inselapparates; trotzdem fehlen in solchen Fällen die so charakteristischen nicht zu übersehenden Pankreasstühle. Andrerseits kommt es, wie wir später sehen werden, bei völligem Abschluß des Pankreassaftes zu charakteristischen Fettstühlen, die durch Zufuhr von Pan-

kreatin sich wesentlich bessern lassen. Charakteristisch für diese Pankreasstühle beim Menschen ist die mangelhafte Spaltung des Neutralfettes, während beim Hund nach Angabe aller Untersucher auch nach völliger Exstirpation des Pankreas die Fettspaltung nicht wesentlich gestört ist.

Überblicken wir nun die bisherigen Ausführungen, so läßt sich meines Erachtens nach bisher nur soviel mit Sicherheit sagen, daß die resorptive Tätigkeit der Darmschleimhaut vom Pankreas aus auch dann, wenn es vom Darm völlig abgetrennt ist, irgendwie beeinflußt wird, daß aber diese Beeinflussung von der des Kohlehydratstoffwechsels durch das Pankreashormon in weiten Grenzen unabhängig ist. Jedenfalls halte ich es für gewagt, diese noch gar nicht übersehbaren Verhältnisse als Stütze gegen die Lehre von der funktionellen Selbständigkeit des Drüsen- und Inselapparates zu verwenden. Für diese Selbständigkeit sprechen schon die bekannten Transplantationsversuche von Minkowski, Gley, Thiroloix, Hedon. Wenn man diese von den eben geschilderten Gesichtspunkten aus durchmustert, so sieht man ohne weiters, daß die Produktion von Pankreassaft also die Funktion des Drüsenparenchyms von der Störung im Kohlenhydratstoffwechsel völlig unabhängig ist. Es kann das Drüsenparenchym des verpflanzten Stückes atrophieren, die Sekretion aus der Fistel versiegen und doch der Diabetes ausbleiben. Erst nach Exstirpation des sklerotischen Stücks (mit den erhaltenen Inseln) tritt der Diabetes ein. Andererseits ist ein Experiment von Thiroloix bekannt, in welchem nach der Transplantation Diabetes auftrat, also wohl das Inselmaterial Schaden litt, während die Sekretion von Pankreassaft aus der Fistel weiter fortbestand.

Ich möchte auch den kritischen Bemerkungen Lombrosos, die sich gegen die Beobachtungen vom Refraktärbleiben des Inselapparates nach Gangunterbindung richten, nicht beipflichten. Es scheint mir begreiflich, daß durch die chronisch entzündlichen Prozesse, die sich nach Unterbindung des Ausführungsganges im Pankreas etablieren, unter Umständen auch der Inselapparat beschädigt wird und daß es dadurch vorübergehend zur Glykosurie kommt. An der von mehrfacher Seite ermittelten Tatsache, daß auch lange Zeit nach der Unterbindung des Ganges der ganze Drüsenapparat sklerotisch geworden, der Inselapparat aber ganz oder größtenteils erhalten geblieben ist und daß dabei Störungen im Kohlehydratstoffwechsel ausgeblieben sind, läßt sich kaum zweifeln. Die Versuche an Tauben, die Lombroso als Stütze seiner Ansicht heranzieht, sind nicht beweiskräftig. In diesen Versuchen zeigte sich der Inselapparat hochgradig geschädigt, trotzdem blieb die Glykosurie aus. Es führt aber, wie schon Biedl hervorhebt, bei manchen Vogelarten die Totalexstirpation des Pankreas nicht zur Glykosurie, sondern nur zur Hyperglykämie. Die Versuche mit Verlagerung des Pankreas und Anlegung einer Pankreasfistel scheinen mir überhaupt zur Entscheidung dieser Frage wenig geeignet zu sein. Erfolgt die Heilung per primam, so ändert sich im Kohlehydratstoffwechsel nichts und auch nichts am Inselapparat. Kommt es aber zur Infektion und dadurch zur Sklerose des Pankreas, so kann natürlich auch der Inselapparat beschädigt werden und es dürfte oft sehr schwer sein, in einem solch veränderten Pankreas die Funktionstüchtigkeit der noch vorhandenen Gewebsbestandteile abzuschätzen. Überdies habe ich ja vorhin einige Versuche angeführt, aus denen mir trotz dieser ungünstigen Verhältnisse die funktionelle Selbständigkeit beider Apparate hervorzugehen scheint.

Zuntz und Mayer finden in ihren schönen Experimenten, daß die Unterbindung des Ausführungsganges beim Hund zuerst zu einem mehr oder weniger ausgesprochenen Körpergewichtsverlust führt. Meist gewinnen die Hunde rasch ihr Körpergewicht wieder und leben von nun an wie normale Hunde.

In anderen Fällen aber sinkt das Körpergewicht weiter ab und tritt der Tod ein. Zuntz und Mayer fanden nun bei diesen Hunden einen fast völligen Schwund der Drüsenacini, während bei denjenigen, die sich erholten, der Schwund des Drüsenparenchyms viel langsamer vor sich ging. Zuntz und Mayer schließen daraus, daß außer der Produktion des Pankreassaftes und des noch hypothetischen den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Hormons das Pankreas noch eine andere Funktion habe, durch die es sich am allgemeinen Stoffwechsel beteilige. Sollten bei dem raschen Tod der Hunde nicht Fettgewebsnekrosen, die bei der Operation am Pankreas bekanntlich schwer zu vermeiden sind, eine Rolle gespielt haben?

Die bisher vorliegenden Resultate der experimentellen Forschung möchte ich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen. Wahrscheinlich wird vom Inselapparat des Pankreas ein Hormon erzeugt, das hauptsächlich an das venöse Blut abgegeben und der Leber zugeführt wird. Beim Wegfall dieses Hormons tritt hochgradige Zuckerausscheidung und Störung der Glykogenese auf, Ferner kommt es zur Ausscheidung von Ketonkörpern. Die Eiweißzersetzung und die Salzausscheidung, ferner die Kalorienproduktion ist hochgradig gesteigert, endlich zeigt sich eine gesteigerte Erregbarkeit sympathischer Nerven.

Für eine Störung der Glykogenese spricht meines Erachtens neben der hochgradigen Glykogenverarmung besonders der Umstand, daß wir bei partieller Exstirpation des Pankreas (Sandmeyerscher Diabetes) die Glykosurie nur bei alimentärer Überlastung auftreten sehen. Bei den schwersten Formen scheint auf der Höhe der Stoffwechselstörung die Glykogenbildung in der Leber hochgradig herabgesetzt zu sein. Dafür spricht, wie schon Minkowski fand, die Beobachtung, daß Zufuhr von Traubenzucker die Zuckerausscheidung um den zugeführten Betrag erhöht und der von Grote, Staehelin und mir erbrachte Nachweis, daß Zufuhr von Zucker den respiratorischen Quotienten nicht erhöht. Sie ist aber nicht völlig aufgehoben, dafür spricht unter anderem die Tatsache, daß man mit Lävulose noch Glykogenbildung erzielt.

Für eine Überproduktion von Zucker spricht meines Erachtens nach die Tatsache, daß auch im Hunger, wenn alimentäre Einflüsse ganz ausgeschaltet sind, die Zuckerproduktion in der Leber mit solcher Intensität vor sich geht.

Es wäre nun endlich die Frage zu diskutieren, ob die Überproduktion von Zucker in der Leber allein die Ursache der Zuckerausscheidung ist oder ob auch die Verbrennung von Zucker beim Pankreasdiabetes herabgesetzt oder aufgehoben ist. Man hat versucht, dieser Frage dadurch näher zu kommen, daß man untersuchte, ob Muskelarbeit die Ausscheidung des Zuckers herabsetzt. Die gründlichen Untersuchungen Seos haben ergeben, daß bei unvollständiger Exstirpation des Pankreas durch Muskelarbeit sowohl die Zuckerausscheidung wie der Quotient D : N absinkt. Bei vollständiger Exstirpation tritt jedoch keine Verminderung der Zuckerausscheidung ein. Wurde in kürzeren Perioden untersucht, so zeigte sich sogar ein Ansteigen des Quotienten D : N. Ist bei solchen Tieren die Zuckerausscheidung in einem späteren Stadium schon im Absinken begriffen, so erfolgt durch Muskelarbeit jetzt ein Ansteigen des Quotienten selbst über die als maximal angesehene Grenze hinaus statt. Seo schließt daraus, daß die Steigerung des Zuckerverbrauchs bei der Muskelarbeit nur möglich ist, wenn noch Pankreasgewebe im Organismus vorhanden ist. Diese Deutung ist aber nicht zwingend. v. Noorden erklärt analoge Beobachtungen beim menschlichen Diabetes in der Weise, daß infolge der Überempfindlichkeit des zuckerbildenden Apparates der während der

Muskelarbeit stetig der Leber zugehende Appell um Lieferung neuen Zuckers von dieser in übertriebener Weise beantwortet wird.

Als ein Hauptargument für die Störung der Kohlehydratverbrennung wurde früher die Tatsache betrachtet, daß der respiratorische Quotient sich nach totaler Pankreasexstirpation auf ein sehr niedriges Niveau einstellt und, wie vorhin erwähnt, trotz Kohlehydratzufuhr auf diesem verharrt. v. Noorden betont aber, daß damit noch nicht bewiesen ist, daß die im Muskel verbrennende Substanz kein Zucker ist. Es beweist nur, daß das Ausgangsmaterial dieses Zuckers kein Nahrungskohlehydrat ist, es kann aber Fett sein.

Auch andere Autoren sprechen sich gegen die Störung in der Zuckerverbrennung aus. Chauveau und Kaufmann untersuchten den Blutzuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes bei pankreaslosen Hunden und fanden den des arteriellen Blutes höher. Untersuchungen bei der Zuckerstichhyperglykämie ergaben das gleiche Resultat. Porges und Salomon fanden ferner in ihren Versuchen mit Ausschaltung des ganzen unterhalb des Zwerchfells gelegenen Körperabschnittes, daß der respiratorische Quotient beim pankreaslosen Hund ebenso ja noch stärker ansteigt, wie unter den gleichen Bedingungen bei normalen Tieren. Da die Verbrennung unter diesen Verhältnissen hauptsächlich in den Muskeln erfolgt, so nehmen sie an, daß auch nach der Entfernung des Pankreas die Muskeln Zucker zu verbrennen imstande sind.

Neuerdings treten Knouthon und Starling wieder für die Störung der Zuckerverbrennung beim pankreaslosen Hund ein. Wird ein Herz-Lungenpräparat eines normalen Hundes mit normalem Blut durchblutet, so tritt ein starker Zuckerverbrauch ein. Wird aber ein Herz-Lungenpräparat eines pankrealsosen Hundes mit dem Blut dieses Tieres durchblutet, so ist der Zuckerverbrauch gleich 0. Wird diesem Blut enteiweißtes Pankreasextrakt zugefügt, so findet wiederum ein Zuckerverbrauch statt. Knouthon und Starling schließen daraus, daß Gewebe und Blut für gewöhnlich eine vom Pankreas stammende Substanz enthalten, die für den Zuckerverbrauch in den Geweben notwendig ist.

Die Versuche von Knouthon und Starling lassen zwei Deutungen zu. Entweder es wird bei den normalen Tieren der Zucker verbrannt oder er wird polymerisiert und assimiliert. Letzteres ist nach den interessanten Untersuchungen von Levene und Meyer sogar nicht unwahrscheinlich. Denn diese Autoren zeigten, daß durch die kombinierte Wirkung von Muskelplasma und Pankreasextrakt das Reduktionsvermögen einer Zuckerlösung herabgesetzt, durch Kochen mit Säure aber wieder hergestellt werden kann.

Diese Versuche machen wohl auch eine Revision der wichtigen Untersuchungen Lépines über die Glykolyse notwendig.

Daß die Zuckerverbrennung in den Geweben des pankreaslosen Hundes vollständig sistiert, ist sehr unwahrscheinlich. Es darf nicht vergessen werden, daß nicht nur beim Menschen viel intensivere Grade der Glykosurie vorkommen, sondern daß sich auch beim Hund Formen des Diabetes erzeugen lassen, die mit intensiverer Zuckerausscheidung einhergehen, als es beim Pankreasdiabetes der Fall ist. Ich erinnere an die ausgezeichneten Untersuchungen Lusks über den Phloridzindiabetes, bei dem der Quotient 3,6 regelmäßig erreicht wird. Auch in unseren Untersuchungen mit gleichzeitiger Exstirpation von Pankreas und Thyreoidea und besonders von Pankreas und Epithelkörperchen wurden höhere Quotienten erzielt. Es muß also beim gewöhnlichen Pankreasdiabetes entweder weniger Zucker gebildet, oder doch noch Zucker verbrannt werden.

Wenn man sich nun auf den Standpunkt stellt, daß die Verbrennung von Zucker in den Muskeln nur nach vorhergehender Assimilation möglich ist,

so würden die Versuche von Starling zeigen, daß die Glykogenese in den Muskeln und wahrscheinlich auch in anderen sonst glykogenhaltigen Zellen ohne Pankreashormon hochgradig herabgesetzt ist. Ein gewisser Grad von Glykogenese findet aber, wie schon früher ausgeführt wurde, beim pankreasdiabetischen Hund immer noch statt. Wenn man annimmt, daß in den Versuchen von Porges und Salomon nur bereits assimiliertes Kohlehydrat bis auf die letzten Spuren verbrennt, so scheinen sie sich mit der Annahme, daß die Assimilation der Kohlehydrate in den Muskeln beim pankreaslosen Hund herabgesetzt ist, in Einklang bringen zu lassen. Es scheint mir also, daß sich die beiden Versuchsreihen nicht unbedingt widersprechen, wenn wir den Schwerpunkt darauf legen, daß beim pankreaslosen Hund die Glykogenbildung sowohl in der Leber, wie in den Muskeln gestört ist.

Sehr schwer zu erklären ist die enorme Steigerung der Eiweißzersetzung, der Salzausscheidung und besonders auch der Kalorienproduktion beim pankreasdiabetischen Hund. Ich komme in den theoretischen Schlußbetrachtungen darauf zurück.

Die bisherigen Ausführungen möchte ich in folgender Hypothese zusammenfassen: Das Pankreashormon ist ein exquisit assimilatorisches Hormon, es beherrscht die Glykogenese in Leber und Muskeln. Bei den leichteren Graden der Insuffizienz kommt die Störung im Kohlehydratstoffwechsel nur dann, wenn größere Anforderungen an die Glykogenese in der Leber gestellt werden (alimentäre Überlastung mit Kohlehydrat), zum Ausdruck. Bei den schweren Störungen kommt es neben der Störung im Anabolismus zu einer hochgradigen Steigerung der katabolischen Prozesse und dadurch zu einem fehlerhaften Abbau höherer und niederer Fettsäuren (Ketonurie).

B. Der experimentelle nervöse Diabetes.

Der experimentelle nervöse Diabetes soll hier nur kurz besprochen werden. Viele wichtige Tatsachen sind schon im Kapitel Nebennieren erwähnt worden. Die grundlegende Entdeckung verdanken wir Claude Bernard. Ein Einstich an einer bestimmten Stelle des vierten Ventrikels führt bei Tieren zu einer mehrere Stunden andauernden Glykosurie. Neuerdings hat Aschner gezeigt, daß sich auch weiter zentralwärts in der Regio subthalamica ein derartiges Zuckerzentrum findet. Die Erregung wird beim Zuckerstich auf den Bahnen des Sympathicus nach abwärts geleitet und führt zu einer Ausschüttung des Leberglykogens und zur Hyperglykämie. Wird die Leitung im Rückenmark oberhalb des Abganges der Splanchnici durchbrochen oder wird die Leber z. B. durch Strychnin vorher glykogenfrei gemacht, so bleibt der Zuckerstich wirkungslos. So weit war bis vor wenigen Jahren der Mechanismus der Piqûre-Glykosurie aufgeklärt, nur wußte man nicht, wie die Erregung von den Splanchnici auf die Leber übertragen wird. Die Forschungen der letzten Jahre haben ergeben, daß das chromaffine Gewebe als Schaltstück zu betrachten ist. Schon Blum hat die Vermutung ausgesprochen, daß der Zuckerstich über die Nebennieren gehe. Gemeinsam mit Eppinger und Rudinger habe ich darauf hingewiesen, daß bei schilddrüsenlosen Hunden die Adrenalinglykosurie ebenso wie die Zuckerstichwirkung ausbleibt. Beide werden also durch dieselben Momente verhindert. Waterman und Smith fanden nach dem Zuckerstich Auftreten mydriatisch wirkender Substanzen im Serum. Allerdings müssen wir die von jenen Autoren zum Adrenalinnachweis verwendete Methode heute als ungenügend betrachten. Eine weitere Analogie zwischen Adrenalinglykosurie und Zuckerstich liegt in der beträchtlichen Leberhyper-

ämie, die nach beiden Eingriffen auftritt, worauf Priestley und ich hingewiesen haben. Nach beiden Eingriffen kommt es ferner zu Blutdrucksteigerung (E. Neubauer). Die beweisenden Versuche verdanken wir endlich R. H. Kahn. Er zeigte, daß nach dem Zuckerstich die Chromierbarkeit der Nebennieren ebenso wie die pressorische Kraft des Extraktes abnimmt. Wird der Zuckerstich nach vorhergehender Durchschneidung der beiden Splanchnici ausgeführt, so bleibt die Glykosurie bekanntlich aus und die Chromierbarkeit der Nebennieren bleibt erhalten. Es zeigte sich dabei in Bestätigung der Versuche von Nishi, daß der linke Splanchnicus beide Nebennieren versorgt, während der rechte Splanchnicus nur Fasern zur rechten Nebenniere abgibt; denn nach Durchschneidung des rechten Splanchnicus macht der Zuckerstich beide Nebennieren adrenalinärmer, während nach Durchschneidung des linken Splanchnicus nur die rechte Nebenniere etwas von ihrem Adrenalingehalt einbüßt. Auch elektrische Reizung der Splanchnici (Durchschneidung der Nerven und Reizung des peripheren Stumpfes) erzeugt Glykosurie. Tschboksaroff hatte schon früher gezeigt, daß der Adrenalingehalt des Nebennierenvenenblutes durch elektrische Reizung der Splanchnici zunimmt.

Es ist also die Wirkung des Zuckerstichs durch eine auf den Bahnen der Splanchnici nach abwärts fließende Erregung zu erklären, die zu einer Entladung des chromaffinen Gewebes führt. Wie das Adrenalin in der Leber Zuckerausschüttung veranlaßt, ist bisher noch nicht klar. E. Neubauer vermutete, daß die Leberhyperämie allein die Ursache der Ausschüttung des Glykogens sein könne. Dagegen scheint mir aber zu sprechen, daß es Mittel gibt, die zu deutlicher Leberhyperämie, aber nicht zur Glykosurie führen. Eine solche Wirkung hat z. B. das Pituitrinum infundibulare. Die Leberhyperämie dürfte aber wohl, wie schon im Kapitel Nebennieren hervorgehoben wurde, das Zustandekommen der glykosurischen Wirkung sehr begünstigen. Man könnte eine Aktivierung des diastatischen Fermentes in der Leber vermuten. Hofmeister berichtete neuerdings, daß nach dem Zuckerstich das Glykogen sich großenteils nicht mehr in den Leberzellen, sondern in den abführenden Lymph- und Blutwegen findet. Zülzer hat zuerst die Ansicht vertreten, daß Adrenalin und Pankreashormon antagonistische Wirkungen haben. Die giftige Wirkung des Adrenalins würde durch das Pankreashormon in der Leber neutralisiert. v. Noorden äußerte die Anschauung, daß beide — Pankreas und chromaffines Gewebe — den diastatischen Prozeß in entgegengesetzter Weise beeinflussen, das Pankreas dämpfe, das chromaffine Gewebe beschleunige denselben. Gegen die Versuche Zülzers haben v. Fürth und Schwarz berechtigte Einwände erhoben. Ein gewisser Gegensatz in der Wirkung des Pankreashormons und des Adrenalins ist aber wohl unverkennbar. Das erstere wirkt assimilatorisch, beherrscht den Glykogenaufbau, das letztere ist dissimilatorisch, bewirkt Glykogeneinschmelzung und Abbau in Zucker. Wir werden allerdings später sehen, daß der vom Pankreas beherrschte alimentäre und der über das chromaffine Gewebe wirkende nervöse Faktor in hohem Grade voneinander unabhängig sein können.

Nach neueren Untersuchungen von Bernstein und mir möchte ich annehmen, daß sich ebenso wie in der Leber auch im Muskelsystem dieselben treibenden Kräfte, die Assimilation und Dissimilation beherrschen, einander gegenüberstehen. In einer großen Versuchsreihe sahen wir beim Menschen nach Injektion von Adrenalin den respiratorischen Quotienten oft bedeutend ansteigen (Roth und Fuchs haben vor uns schon über zwei Versuche bei Addisonkranken berichtet). Das Ansteigen des respiratorischen Quotienten kann so beträchtlich sein, daß man daraus auf eine Mehrverbrennung von

30—40 g Zucker im Verlauf einer halben bis dreiviertel Stunde schließen kann. Da nach Adrenalininjektionen auch eine Verarmung der Muskeln an Glykogen eintritt, so möchte ich es für das Wahrscheinlichste halten, daß unter dem Einfluß des Adrenalins das Glykogen überall in Leber und Muskeln in überstürzter Weise mobilisiert und verbrannt wird [1]), wobei aber von der Leber ein großer Teil des Zuckers in überstürzter Weise ans Blut abgegeben wird, wodurch Hyperglykämie und Glykosurie erzeugt wird. Sehr bemerkenswert ist nun, daß wir in schweren Fällen von Diabetes mellitus, die zuckerfrei gemacht worden waren, nach Adrenalininjektion zwar bedeutende Glykosurie, aber kein Ansteigen des respiratorischen Quotienten sahen. Es fehlt also dem schweren Diabetiker die Möglichkeit, überstürzt mobilisierten Zucker teilweise in die Verbrennung einzubeziehen; es wäre allerdings noch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der beim schweren Diabetiker durch Adrenalin mobilisierte Zucker nicht aus Glykogen, sondern aus Fett stammt; in diesem Falle sollte aber der respiratorische Quotient sinken.

II. Klinischer Teil.

Wenn wir auch über den näheren Vorgang, durch den das Pankreas in die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels eingreift, noch völlig auf Hypothesen angewiesen sind, an der Tatsache selbst, daß das Pankreas zu den wichtigsten Regulatoren des Kohlehydratstoffwechsels gehört und bei Störungen desselben eine Hauptrolle spielt, ist nicht zu zweifeln. Wenn wir nun versuchen, der Frage näher zu treten, welche Rolle das Pankreas resp. seine innersekretorische Funktion in der menschlichen Pathologie spielt, so scheint es zweckmäßig, das Problem von zwei verschiedenen Seiten zu betrachten. Einerseits wird es notwendig sein, die Krankheitsbilder, die bei grob-anatomischen Störungen des Pankreas beobachtet werden, heranzuziehen und zu analysieren, welche Symptome aus den gesamtem Symptomenkomplex ev. auf Störung der innersekretorischen Tätigkeit zurückgeführt werden können. Eine eingehende Schilderung dieser Krankheitsbilder liegt nicht in dem Rahmen der Aufgabe, die ich mir hier gestellt habe, und ist auch für den von mir angestrebten Zweck nicht notwendig; doch scheint es mir wünschenswert, dieselben wenigstens in groben Umrissen zu zeichnen. Denn wie schon bei Besprechung der experimentellen Physiologie erwähnt, wird von mancher Seite versucht, manche Symptome, die früher ausschließlich einer Störung der äußeren Sekretion des Pankreas zugeschrieben wurden, auch mit Störungen der inneren Sekretion in Verbindung zu bringen. Andererseits werde ich die Stoffwechselstörung, die wir als genuinen Diabetes mellitus bezeichnen, in ihren wesentlichen Punkten zeichnen, die dabei zu beobachtenden pathologisch-anatomischen Veränderungen schildern und die Frage diskutieren, welche Rolle dem Pankreas dabei zukommt.

Es wird sich zeigen, daß es eine Anzahl Fälle gibt, zu deren Analyse wir ebensogut den einen wie den anderen Weg beschreiten können.

---

[1]) Eine derartig gesteigerte Kohlehydratverbrennung scheint überdies im Muskel isoliert vorkommen zu können. Ich verweise auf die schon im Kapitel Hypophyse angeführten Versuche mit „Pituitrinum glandulare“, in denen es zu einer Erhöhung des respiratorischen Quotienten kam, während alle sonstigen Wirkungen denen des Adrenalins entgegengesetzt sind (Verringerung des Lebervolumens, Senkung des Blutdrucks, keine Erhöhung, vielmehr geringe Erniedrigung des Blutzuckers und endlich Herabsetzung des gesamten Kalorienumsatzes). Auch hier blieb in zwei Versuchen an schweren Diabetikern die Erhöhung des respiratorischen Quotienten aus, während die Herabsetzung des gesamten Gaswechsels mit Sicherheit zeigte, daß das Mittel wirksam war.

A. Grobanatomische Störungen.

Eine ätiologische Einteilung der Pankreaserkrankungen läßt sich heute noch nicht durchführen. Dazu sind unsere Kenntnisse noch viel zu gering. Eine hervorragende Rolle spielt jedenfalls die Infektion. Diese kann auf hämatogenem Wege erfolgen, ferner per contiguitatem, indem infektiöse Prozesse von der Nachbarschaft auf das Pankreas übergreifen, und endlich besonders bei Gallensteinleiden (Hirschfeld) vom Darm aus durch das Gangsystem. Der letzterwähnte Weg ist wohl der häufigste. Eine wichtige Rolle spielen ferner Erkrankungen der Pankreasgefäße und zirrhotische Prozesse, die auf der chronischen Einwirkung von Giften (Alkoholismus etc.) beruhen. Auch das Trauma kann in manchen Fällen besonders bei bestehender Arteriosklerose des Pankreas als ätiologischer Faktor in Betracht kommen. Ferner kennen wir eine Reihe von Geschwülsten des Pankreas, unter denen das Karzinom bei weitem am häufigsten ist, ferner Cystenbildungen, deren Genese sehr verschiedener Art sein kann, und endlich spricht vieles dafür, daß eine kongenital fehlerhafte Anlage speziell des Inselapparates vorkommt (siehe beim genuinen Diabetes).

Einen akuten Ausfall der gesamten Pankreasfunktion können wir unter Umständen bei der **Pankreasapoplexie** resp. bei der **akuten hämorrhagischen Pankreatitis** beobachten. Erstere kommt hauptsächlich bei älteren fettleibigen Potatoren mit vorgeschrittener Arteriosklerose vor. Unter plötzlich einsetzenden heftigsten Leibschmerzen kommt es zur Auftreibung des Leibes im Epigastrium, zu Stuhlverhaltung, Erbrechen und ev. unter deutlich ausgesprochenen Ileuserscheinungen im Verlauf weniger Stunden oder Tage zum Exitus. Die Sektion ergibt mächtige Blutergüsse im Pankreas und ev. in der freien Bauchhöhle infolge von Hämorrhagie der Pankreasgefäße. Der Krankheitsverlauf ist meist so foudroyant, daß es auch bei völliger Zertrümmerung des Pankreas nicht zur Glykosurie kommt.

Die akute hämorrhagische Pankreatitis setzt meist nach schon längere Zeit vorhergehenden unbestimmten Prodromalsymptomen mit akuten Magenerscheinungen ein; dazu gesellt sich rasch Auftreibung des Epigastriums, heftiger Druckschmerz in der Pankreasgegend und hohes Fieber; der Tod erfolgt entweder rasch unter den Erscheinungen des akuten Ileus und der Perforationsperitonitis oder es kommt zu Remissionen; dann zieht sich die Krankheit oft längere Zeit hin. Symptome, die auf Funktionsausfall des Pankreas beruhen, (Fettstühle, Kreatorrhöe, Glykosurie), werden dann nicht selten beobachtet. In einem ziemlich akut verlaufenden Fall fand ich im Harn 12% Zucker. Die Reduktion des Kupfersulfats trat in diesem Harn bereits in der Kälte ein. Einen interessanten Fall mit mehr chronischem Verlauf beschreibt Albu. Bei einer 29jährigen Frau, die schon früher öfter an heftigen Schmerzen in der Magengegend gelitten hatte, kommt es allmählich unter Temperatursteigerungen zur Entwicklung einer Resistenz im Epigastrium, zu Fettstühlen und Glykosurie. Nach einer vorübergehenden Besserung verschlimmern sich die Erscheinungen wieder, bei der Operation wird ein Stück nekrotischen Pankreasgewebes entfernt. Später muß nochmals wegen Vereiterung der Gallenblase operiert werden, nun heilt der fieberhafte Prozeß, die Fettstühle und die Glykosurie verschwinden, nach einiger Zeit treten aber wieder Fettstühle und Zucker bis zu 5% auf.

Die akute hämorrhagische Pankreatitis wurde zuerst von Balser beschrieben. Später wurde das Krankheitsbild besonders von Körte genauer geschildert. Nach den neueren experimentellen Untersuchungen ist anzunehmen, daß es durch Infektion vom Darm aus durch den Ductus pankreaticus

(Körte, Opie) oder durch Ernährungsstörungen zuerst zu Nekrose von Pankreasgewebe und durch Einwirkung des Pankreassaftes zu Fettgewebsnekrose kommt, welche wahrscheinlich durch die Lymphbahnen sich weiter leitet, und daß das Pankreassekret dabei in die Zirkulation kommt und stark toxisch wirkt (Gulecke und v. Bergmann). Störungen im Zuckerstoffwechsel sind nur zu erwarten, wenn der Prozeß den größten Teil der Drüse ergreift und nicht zu froudroyant verläuft.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß **chronisch entzündliche Prozesse** des Pankreas durch Infektion vom Ductus pankreaticus aus häufiger vorkommen als man bisher angenommen hat. Hirschfeld beschrieb drei Fälle, bei welchen im Anschluß an Influenza oder fieberhafte Angina Leberschwellung und Magenbeschwerden resp. kolikartige Schmerzen und Glykosurie von 2—6% auftrat. Nach ein- bis fünfmonatlicher Dauer verschwanden die Symptome. Auch bei Cholelithiasis kommt es bisweilen zu chronischer Pankreatitis, die allerdings nur selten den Inselapparat in Mitleidenschaft zu ziehen scheint. Mayo Robson fand unter 65 Fällen mit Gallensteinen im Ductus choledochus und mit hartem vergrößerten Pankreas nur vier Fälle mit Diabetes (0,2—0,4% Zucker). Bei drei Fällen verschwand der Zucker nach der Operation. Einer ging später in schweren Diabetes über.

Bevor ich auf die chronische Pankreatitis und die Pankreaszirrhose näher eingehe, möchte ich eine besondere Form derselben, nämlich die luetische erwähnen. Die hereditäre syphilitische Form ist anscheinend hauptsächlich interstitiell und verschont den Inselapparat, weshalb sie fast immer ohne Glykosurie einhergeht. Die syphilitische Pankreatitis der Erwachsenen ist entweder gummös (Herxheimer, Hirschfeld) oder interstitiell. Letztere Form kann, wenn sie fortschreitet, auch den Inselapparat vorübergehend schädigen und dann zur Glykosurie führen. Solche Fälle berichten Chrelitzer, Ehrmann, Albu u. a. In dem Fall von Chrelitzer trat zehn Jahr nach dem Primäraffekt ein Rezidiv der Lues auf. Gleichzeitig mit dem Exanthem kam es zu Schmerzen im Bauch, welche nach dem Kreuz ausstrahlten, und zu Erbrechen, Meteorismus, Ikterus, Leberschwellung und Temperatursteigerung. In der Tiefe zwischen Nabel und Processus xiphoides war ein harter Tumor tastbar. Im Harn fanden sich 2,2% Zucker. Es trat spontane Heilung ein. In dem Falle von Ehrmann entwickelte sich zugleich mit dem Ausbruch eines luetischen Exanthems ein äußerst schwerer Diabetes (8% Zucker, Aceton). Die Schmierkur wurde unterbrochen und ein antidiabetisches Regime eingeleitet. Alle Erscheinungen verschwanden innerhalb von acht Tagen. Sehr chronisch verlief der Fall von Albu. Bei einem 44jährigen Mann (Primäraffekt vor 14 Jahren) kam es zu Magenstörungen, Abmagerung, Ikterus und Leberschwellung, nach längerem Intervall zu Fettstühlen und Glykosurie (0,9%); auch war ein Tumor in der Tiefe tastbar. Unter Jodkaliklysmen und Pankreatin trat Besserung ein, nach einigen Monaten verschwand Tumor und Glykosurie und es trat Heilung ein. Im allgemeinen spielt die Lues in der Ätiologie des Diabetes wohl keine sehr große Rolle. v. Noorden fand bei männlichen Individuen unter 20 Jahren 1,2%, über 20 Jahren 7,1%, unter den weiblichen Diabetikern jeden Alters 2,3% mit Lues in der Anamnese.

Die chronisch indurative Pankreatitis ist eine häufige Erkrankung. Sie kann von den Gefäßen ausgehen (Arteriosklerose, Entarteriitis obliterans) oder von den Ausführungsgängen. Sie kann diffus oder zirkumskript sein. Bei Gallensteinleiden kommt es bisweilen zu isolierter Sklerose des Pankreaskopfes (Riedel). Die chronisch indurative Pankreatitis kommt oft gleichzeitig mit atrophischer Leberzirrhose vor, besonders bei Alkoholismus. Weintraud, Bence u. a. haben solche Fälle beschrieben, bei welchen es infolge

hochgradigen Funktionsausfalls des Pankreas zu ausgesprochenen Störungen der Fettresorption kam. In dem Falle von Bence bestand schwerer Diabetes. Die Sektion ergab hochgradigen Schwund des Pankreas und Sklerose; die Langerhansschen Inseln waren völlig zugrunde gegangen, von dem acinösen Gewebe fanden sich nur noch Reste. Bei sehr schwerem Potus geht die gleichzeitige Sklerose von Leber und Pankreas (und Nebennieren) bisweilen mit der Ablagerung massenhaften eisenhaltigen Pigments in Leber, Pankreas, Haut etc. einher (cirrhose broncée resp. diabète broncée). Atrophie des Pankreas mit Sklerose beim Diabetes mellitus ist ein häufiger Befund. Der Inselapparat ist dabei meist ziemlich stark geschädigt. Wir kommen später bei Besprechung der v. Hansemannschen Granularatrophie des Pankreas resp. der interacinösen Sklerose Opies und der sclerose periacineuse von Lépine, Lemoine und Launois darauf zurück. Bei hochgradiger Schädigung des Drüsenparenchyms kann es in solchen Fällen auch zu Resorptionsstörungen kommen. In dem Falle von Keuthe, der früher auch von Glässner und Siegel beschrieben worden war, bestand mäßige Störung der Fettresorption (der Fettgehalt der Kost war nur gering) und mehrmals vorübergehend Glykosurie (von 0,3—0,7%). Die Autopsie ergab hochgradige Atrophie des Pankreas, der Ductus Wirsungianus war nicht auffindbar, die Langerhansschen Inseln waren zum Teil erhalten, resp. hypertrophiert. Bisweilen ist hochgradige Sklerose des Pankreas die Folge einer **Lithiasis pankreatis**. Die Lithiasis pankreatis kann isoliert vorkommen, sie ist nicht selten mit Cholelithiasis kombiniert. In vereinzelten Fällen sind auch gleichzeitig Nierensteine gefunden worden. Wir können hier von einer generellen Steindiathese sprechen, die nicht selten familiär ist. Die Pankreassteine sind weißlich, bröckelig, leicht zerdrückbar, enthalten zum Unterschied von den Gallensteinen kein Pigment, hingegen reichlich Kalksalze, so daß unter Umständen der Nachweis mittelst Röntgendurchleuchtung möglich ist. Wahrscheinlich entstehen sie häufig (wie die Gallensteine), nachdem sich ein chronischer Katarrh im Gangsystem des Pankreas etabliert hat. Oft sind die größeren und kleineren Pankreasgänge von Steinen vollgepfropft. In anderen Fällen kommt es hauptsächlich zur Bildung eines oder mehrerer größerer Steine, welche unter heftigen Koliken abgehen und vorübergehend oder dauernd größere Pankreasgänge oder selbst den Hauptausführungsgang verlegen können. Hinter den verlegten Stellen kommt es oft zu bedeutender Erweiterung des betreffenden Ganges und zu indurativer Pankreatitis, welche im Anfang den Inselapparat nur wenig in Mitleidenschaft zieht, bei längerem Bestand aber auch die Inseln schwer schädigt. Die Pankreaskoliken, die zuerst Minnich eingehend beschrieben hat, gehen mit heftigen, gürtelförmig zum Kreuz und ev. in die Schulter ausstrahlenden Schmerzen einher. In einem Fall, den ich sah, ließen die gürtelförmigen, mit symmetrischen hyperästhetischen Zonen oberhalb der Darmbeinschaufeln einhergehenden Schmerzen an eine Wirbelerkrankung denken, bis am nächsten Tag das Auftreten sehr voluminöser Stühle mit Kreatorrhöe und Steatorrhöe die Diagnose auf Verschluß des Ductus Wirsungianus durch einen Pankreasstein ermöglichte. Die Einklemmung eines Pankreassteines kann aber auch ohne Schmerzen einhergehen. Dies war z. B. bei dem von Gigon und mir beobachteten Patienten der Fall. Auch hier traten von einem Tag zum anderen ganz akut die charakteristischen Resorptionsstörungen auf, ohne daß aber Koliken bestanden. Bei der Autopsie fand sich neben reichlichen kleineren Steinen im Pankreas ein kirschkerngroßer Stein, welcher die Ausmündungsstelle des Ductus pankreaticus in der Vaterschen Papille vollständig verschloß.

Die hochgradige indurative Pankreatitis, welche sich so häufig an die Steinerkrankung des Pankreas, besonders bei Verschluß des Hauptausführungs-

ganges durch einen Stein anschließt, läßt begreiflich erscheinen, daß die Lithiasis pankreatis so häufig mit Störungen im Zuckerstoffwechsel einhergeht. Oser berichtet, daß unter 70 Fällen 24 mal Diabetes oder wenigstens vorübergehend Glykosurie beobachtet wurde, also in mehr als 34% der Fälle. Lazarus findet sie sogar in 45%. Einen interessanten Fall erwähnt Albu. Hier war früher die Prüfung auf alimentäre Glykosurie negativ ausgefallen. Es bestand ein Tumor in der Pankreasgegend, welcher während eines heftigen Kolikanfalles deutlich anschwoll. Bei Prüfung auf alimentäre Glykosurie fanden sich jetzt 2,9% Zucker im Harn. In dem vorhin erwähnten von mir beobachteten Fall bestand vor der Kolik ein leichter Diabetes. Der Patient konnte durch strenge Diät leicht zuckerfrei gemacht werden. Nach der Kolik und dem Auftreten der Fettstühle verschlechterte sich die diabetische Stoffwechselstörung wesentlich; nach ca. acht Tagen verschwanden die voluminösen Stühle, nach weiteren zwei Wochen waren die Stühle auch bei starker Überlastung mit Fett völlig normal; gleichzeitig damit ließ sich auch ein Zurückgehen der diabetischen Stoffwechselstörung beobachten, so daß der Patient wieder vorübergehend zuckerfrei gemacht werden konnte. Anscheinend verhalten sich die Langerhansschen Inseln bei Steinverschluß des Ductus Wirsungianus wohl infolge stärkerer entzündlicher Prozesse des Gangsystems nicht so refraktär wie im Tierexperiment nach Unterbindung der Ausführungsgänge. Für das Auftreten von Störungen im Zuckerstoffwechsel wird auch bedeutungsvoll sein, ob der zweite Pankreasausführungsgang obliteriert oder ev. ebenfalls durch Steine verschlossen ist oder ob zahlreiche intrapankreatische Gänge unwegsam geworden sind, da die Intensität und die Ausdehnung des sklerotischen Prozesses von diesen Momenten zum Teil abhängig ist.

Diese Umstände sind auch für das Auftreten der Resorptionsstörungen bedeutungsvoll. Es ist ohne weiteres zu erwarten, daß diese nur dann in ausgesprochener Weise manifest werden, wenn der Zufluß des Pankreassaftes zum Darm entweder vollständig unterbrochen ist oder wenigstens nahezu völlig sistiert. Ich möchte hier im Zusammenhang auf die Frage der Resorptionsstörungen, welche beim Ausfall des Pankreassaftes beim Menschen auftreten, und auf ihre Beziehungen zur inneren Sekretion des Pankreas eingehen. Anfangs als man die bekannten Tierexperimente Abelmanns als richtungsgebend ansah, schien diese Frage völlig geklärt zu sein. Man bezog das Auftreten der Resorptionsstörungen auf das Fehlen des Pankreassaftes, das Auftreten der Glykosurie auf Insuffizienz der inneren sekretorischen Tätigkeit des Pankreas. In neuster Zeit ist diese Frage in der Literatur stark in Verwirrung geraten. Es kommen natürlich auch Störungen der Fett- und Eiweißresorption bei normaler Produktion von Pankreassaft vor, so bei profusen Diarrhöen verschiedener Genese, bei Amyloidose des Darms etc. Bekannt sind ferner die Störungen der Fettresorption bei völligem Abschluß der Galle vom Darm, ferner die Fettstühle bei gewissen Formen von Morbus Basedowi; als wichtiges unterscheidendes Merkmal gegenüber den beiden letztgenannten Formen wurde seit den Untersuchungen Friedr. v. Müllers und was den Basedow anbelangt durch die Beobachtungen der Noordenschen Klinik die stärker hervortretende Störung der Fettspaltung bei Pankreassaftabschluß und ferner der geringere Gehalt an Seifen angesehen. Dazu kommt noch, daß bei den typischen Pankreasstühlen die Kreatorrhöe, d. h. das massenhafte Auftreten quergestreifter Muskelfasern, das mikroskopische Bild beherrscht. Damit ist ein so bedeutender Verlust von Stickstoff durch den Kot verbunden, wie er sonst bei anderen Resorptionsstörungen nicht beobachtet wird. Endlich sind eine Reihe von Methoden ausgearbeitet worden, welche das Fehlen proteo- resp. amylolytischen Fermentes in den durch Abführmitteln gewonnenen Stühlen nachzu-

weisen vermögen. Gegen diese diagnostischen Leitsätze wurden von mehreren Autoren Bedenken erhoben, da sie Fälle von Pankreaserkrankungen beobachteten, bei welchen sie trotz anscheinend völligen Abschlusses des Pankreassaftes vom Darm die charakteristischen Resorptionsstörungen vermißten. So haben Deucher, Albu, Ury, Alexander, Keuthe, Brugsch normale Fettspaltung bei Pankreaserkrankungen gesehen. Auch die Kreatorrhöe wurde bisweilen vermißt. Man hat angenommen, daß in solchen Fällen die anderen Verdauungsfermente vollständig die Rolle des Pankreassekretes übernommen haben. Brugsch erklärt, daß beim einfachen Verschluß des Pankreasausführungsganges keine oder nur vorübergehende Resorptionsstörungen auftreten, vielmehr erst dann, wenn das Pankreas vollständig degeneriert oder das Drüsengewebe durch Karzinom oder Abszesse etc. zum größten Teil zerstört sei. Da erst würden Fettverluste bis zu 60 % und Stickstoffverluste bis 20 % auftreten. Diese Auffassung, die wohl nicht auf der Beobachtung eines bestimmten Falles aufgebaut, sondern durch die früher schon kritisierten Anschauungen Lombrosos influenziert wurde, trifft entschieden nicht zu. Ich verweise nur auf den vorhin erwähnten Fall Gigons, bei welchem die Resorptionsstörungen plötzlich durch Steinverschluß einsetzten und bis zum Tode andauerten. Das Pankreas kann nicht von einem Tag auf den anderen degenerieren; wäre es aber schon vorher hochgradig degeneriert gewesen, so ist nicht einzusehen, daß es bis zum Tage, an dem der Steinverschluß erfolgte, genügend Sekret geliefert hätte. Es scheint überhaupt mißlich, die im Tierexperiment beobachteten Verhältnisse, welche, wie wir gesehen haben, noch nicht einmal völlig geklärt sind, ohne weiteres auf die menschliche Pathologie zu übertragen. Es wäre ja denkbar, daß die anderen Verdauungssekrete beim Hund das Pankreassekret leichter entbehrlich machen als beim Menschen. In der menschlichen Pathologie scheinen mir die Verhältnisse überhaupt durchsichtiger zu sein und einen einheitlichen Standpunkt zu rechtfertigen. v. Noorden und Salomon haben darauf hingewiesen, daß sich in Fällen von Ausfall oder Insuffizienz des Pankreassaftes die Resorptionsstörung manifest machen lasse, wenn man den Darm mit Fett überlastet; kommt es bei dieser Funktionsprüfung zur Ausscheidung von Butterstühlen, so kann man eine Pankreaserkrankung annehmen resp. den Ausfall des Pankreassaftes als gesichert ansehen. Ähnlich dürfte es sich wohl auch in bezug auf die Kreatorrhöe verhalten. Es darf nicht vergessen werden, daß in vielen Fällen von Pankreaserkrankungen in der Literatur besonders bei Karzinomen, bei welchen Fettstühle fehlten, infolge der zunehmenden Kachexie die Nahrungsaufnahme zur Zeit der Beobachtung sehr gering war. Es muß hier auch nochmals auf die anatomischen Verhältnisse des Gangsystems hingewiesen werden. Ist der zweite Gang des Pankreas nicht obliteriert resp. verstopft, so ist damit zu rechnen, daß auch bei völligem Verschluß des Hauptganges noch so viel Pankreassaft in den Darm gelangt, daß vielleicht auch bei stärkerer Überlastung die Störung nicht manifest zu werden braucht. Was die Fettspaltung anbelangt, so hat Salomon darauf hingewiesen, daß während der langwierigen Prozedur des Trocknens der Stühle auf dem Wasserbad immer mehr freie Fettsäuren auftreten. Wenn man dies nicht berücksichtigt, so kann man ganz falsche Werte für die Fettspaltung erhalten. Wir können das Gesagte dahin zusammenfassen, daß hochgradig verminderte oder fehlende Produktion von Pankreassaft oder Abschluß des Pankreassaftes vom Darm beim Menschen zu charakteristischen Resorptionsstörungen führt, wofern große Anforderungen an die Verdauung gestellt werden.

Ich bin auf diese Verhältnisse ausführlich eingegangen, weil wir eine klare Formulierung notwendig haben, wenn wir uns jetzt der Frage zuwenden, inwieweit die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas von der außen-

sekretorischen unabhängig ist, und ob speziell bei den grob-anatomischen Erkrankungen des Pankreas diese Störungen isoliert vorkommen können. Bei den akut einsetzenden schweren Schädigungen des Organs (suppurative oder akut hämorrhagische Pankreatitis, Pankreasnekrose oder Apoplexie) ist es begreiflich, daß wir weder von der Störung der außen- noch innersekretorischen Pankreasfunktion viel merken. Es tritt ja oft auch im Tierexperiment nach völliger Exstirpation des Pankreas der Zucker nicht sofort auf, wenn septische Prozesse gleichzeitig vorhanden sind. Bei der mangelnden oder minimalen Nahrungsaufnahme werden natürlich auch Resorptionsstörungen nicht manifest werden. Bei subakutem Verlauf sind meistens beide Störungen gleichzeitig vorhanden. Bei den Geschwülsten des Pankreas können die Verhältnisse sehr verschiedenartig sein. Cysten können genügend funktionsfähiges Pankreasparenchym übrig lassen und daher ohne jede Störung verlaufen. Wird der größte Teil des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen, so wird wohl meist eine latente Insuffizienz beider Funktionen sich entwickeln, die ev. erst bei Überlastung manifest wird, doch ist es verständlich, daß in einzelnen Fällen infolge besonderer anatomischer Verhältnisse durch Kompression des Gangsystems die Resorptionsstörungen deutlicher hervortreten. Beim Pankreaskarzinom ist zu bedenken, daß sich die Langerhansschen Inseln gegen die vorrückende karzinomatöse Infiltration resistenter verhalten als die Acini. Da das Karzinom gewöhnlich im Pankreaskopf sitzt, so kommt es nicht selten durch Kompression des Hauptganges zu völligem Sekretabschluß und dadurch zu deutlicherem Hervortreten der Resorptionsstörungen. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß in solchen Fällen infolge der Kachexie die Nahrungsaufnahme meist gering ist.

Bei Karzinom beobachtet man überdies nicht selten, daß die Intensität der Glykosurie mit zunehmender Kachexie abnimmt resp. daß der Zucker völlig verschwindet. Es ist dies völlig verständlich. Sehen wir doch selbst beim pankreaslosen Hund die Glykosurie heruntergehen, wenn mit dem Erlöschen der Lebensprozesse auch die Zuckermobilisierung geringer wird. In leichteren Graden der chronisch indurativen oder mehr atrophischen Pankreatitis brauchen überhaupt keine Störungen im Kohlehydratstoffwechsel bemerkbar zu sein. In vorgeschrittenen Fällen ist wohl anzunehmen, daß die Funktion des Inselapparates oft früher Schaden leidet und zu Störungen im Zuckerstoffwechsel führt. Wir werden später sehen, daß diese Form der Pankreatitis nicht selten das pathologisch-anatomische Substrat für den „genuinen“ Diabetes mellitus abgibt. Dabei treten, wie ja allgemein bekannt ist, keine Resorptionsstörungen auf, obwohl das antidiabetische Regime meist eine ziemliche und dauernde Überlastung der Fettresorption bedeutet. In früheren Zeiten war damit auch eine starke Überlastung des Darmes mit Fleisch verbunden. Es kann also die Produktion von Pankreassaft stark eingeschränkt sein, ohne daß Störungen in der Resorption manifest werden. Nur bei den höchsten Graden der Pankreasatrophie kommt es auch zu Resorptionsstörungen. Am wichtigsten sind die Fälle mit Steinverschluß und konsekutiver Sklerose. Bei Gangverschluß durch Pankreassteine haben wir neben der plötzlich einsetzenden voll entwickelten charakteristischen Resorptionsstörung meist schon vorher latente oder manifeste Störungen im Kohlehydratstoffwechsel wohl deshalb, weil schon seit längerer Zeit der Katarrh des Gangsystems zur Inkrustation desselben und zu indurativer Pankreatitis geführt hat. Doch gibt es auch Fälle, bei denen wenigstens im Anfang vollentwickelte Resorptionsstörung aber nur minimale latente Störung im Kohlehydratstoffwechsel besteht. Vollkommen durchsichtig liegen die Verhältnisse, wenn durch Einklemmung eines Gallensteins oder durch anderweitige das Pankreas größtenteils intakt lassende Momente die

Zufuhr des Pankreassaftes unterbrochen wird. Ehrmann u. a. haben solche Fälle beschrieben. Als Beispiel führe ich folgenden Fall an:

Beobachtung LXVIII: M. R., 35 Jahre, Eintritt in die Klinik Nov. 1911. Bis vor 1½ Jahren war Patient ganz gesund. Damals trat Obstipation auf, oft 4—5 Tage andauernd und leichte Kopfschmerzen stellten sich ein. Vor etwa 7 Monaten starke kolikartige Schmerzen im rechten Hypochondrium, etwa 10 Tage nachher Ikterus, der bis heute anhielt. Seit dieser Zeit 4—5 Stuhlgänge täglich, die sehr massig waren, „mehr als er Nahrung zu sich nimmt". Die Stühle sind lehmfarbig. Trotzdem der Appetit sehr gut blieb, magerte der Patient seither stark ab. Die Potenz ist nahezu völlig erloschen.

Starker Ikterus. Haare am Kopf stark gelichtet, in den Axillen fast vollständig fehlend, in der Schamgegend spärlich. Kolossaler Hydrops der Gallenblase. Neben demselben in der Mittellinie ganz in der Tiefe eine undeutlich abgrenzbare Resistenz, Ascites.

Röntgenologisch: Diffuse Aortendehnung mäßigen Grades. Wassermann negativ. Verstärkte Peristaltik des Magens, doch Entleerung nicht wesentlich verlangsamt. Harn stark ikterisch, kein Zucker. Chemismus des Magens normal.

Die Stühle (3—4 täglich) sind sehr massig und acholisch; Urobilinprobe dauernd negativ, minimale, quantitativ nicht bestimmbare Mengen von Urobilinogen (Dr. Charnas). Die Stühle sind von grauweißer Farbe, fettglänzend, von sehr üblem Geruch, mikroskopisch findet sich massenhaft Neutralfett, Seifen und Fettsäurenadeln und quergestreifte Muskelfasern. Bei Belastung mit Fett (250 Hafer und 300 Butter) treten typische Butterstühle auf. Die Probe wurde 5 mal immer mit positivem Resultat wiederholt.

Die chemische Untersuchung der Stühle (ohne Belastungsprobe) ergab 35,8 % ungespaltenes Fett und 64,2 % Fett in Form von Fettsäuren und Seifen. Die chemische Untersuchung der Butterstühle ergab 71,7 % Neutralfett.

Die Untersuchung der Stühle auf tryptisches Ferment nach Groß, ebenso die auf diastatisches Ferment nach Wolgemut ergab nur Spuren. In einem Versuch fanden sich aber geringe, doch deutliche tryptische und diastatische Wirkung.

Fünfmalige Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 g D. nüchtern) fiel immer negativ aus.

Während des Spitalaufenthaltes traten mehrfach heftige kolikartige Schmerzen in der Gallenblasengegend auf.

Die Ascitesflüssigkeit hatte ein spezifisches Gewicht von 1012, 8 % Eiweiß. Der durch Essigsäure fällbare Eiweißkörper war nur in Spuren vorhanden.

Die Salomon-Saxlsche Karzinomreaktion war positiv.

Obwohl letztere, sowie der Ascites für eine maligne Neubildung sprachen, so schien doch die Möglichkeit eines Steinverschlusses des Ductus choledochus nicht ganz von der Hand zu weisen; der Patient wurde daher laparotomiert. Bei der Operation fand sich in der Tiefe ein Tumor, dessen Situation nicht ganz klar war. Es wurde eine Cholecystogastrostomie angelegt. Nach einigen Wochen erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab ein szirrhöses Karzinom im Pankreaskopf, mit Verschluß des Pankreasganges, starker Erweiterung der Pankreaswege im Körper und in der Cauda. Die Gänge waren mit einer milchigen gelblichen Flüssigkeit gefüllt. Ferner bestand Verschluß des Ductus choledochus ca. 1½ cm oberhalb der Papilla Vateri mit starker Erweiterung des darüber liegenden Gallengangsystems.

In dem geschilderten Fall hat die Natur alle Bedingungen erfüllt, welche wir an ein physiologisches Experiment stellen können. Es sind alle Symptome vorhanden, die für den Abschluß des Pankreassaftes (und der Galle) charakteristisch sind, während der Kohlehydratstoffwechsel auch bei starker Überlastung völlig normal funktioniert. Solche Fälle haben prinzipielle Bedeutung. Sie zeigen uns, daß innersekretorische und äußersekretorische Tätigkeit des Pankreas beim Menschen in weiten Grenzen voneinander unabhängig sind.

B. Der genuine Diabetes mellitus.

Es liegt nicht in meiner Absicht, die Symptomatologie des Diabetes mellitus hier in erschöpfender Weise darzustellen. Ich möchte mich vielmehr darauf beschränken, das klinische Bild kurz zu skizzieren, und will dabei nur den

Stoffwechselveränderungen etwas mehr Raum geben, um später die Stellung des Pankreas in der Pathogenese des Diabetes mellitus diskutieren zu können.

Der **Kohlehydratstoffwechsel**. Unter den Symptomen des Diabetes mellitus ist für Arzt und Laien die Glykosurie das sinnfälligste. Theoretisch und auch praktisch wichtiger ist eigentlich die Hyperglykämie; denn die Glykosurie ist nur eine Folge derselben. Es gibt beim Diabetes mellitus keine Zuckerausscheidung ohne Hyperglykämie, hingegen nicht selten Hyperglykämie ohne Zuckerausscheidung. Besteht der Diabetes schon längere Zeit, so verlieren die Nieren die feine Empfindlichkeit für die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, sie gewinnen an Zuckerdichtigkeit (v. Noorden, Liefmann und Stern). Es besteht in solchen Fällen auch keine Proportion zwischen dem Grad der Hyperglykämie und der Intensität der Glykosurie. Besonders gilt dies vom Altersdiabetes. Es ist diese Erkenntnis auch praktisch wichtig, da zu erwarten ist, daß die Toleranz nur dann ansteigt, wenn der Blutzucker durch längere Zeit normal geworden ist, und daß eine Reihe von Symptomen, die wir als Folgeerscheinung einer länger dauernden Hyperglykämie ansehen (Furunkulose, Impotenz, diabetische Gangrän, rheumatoide Schmerzen etc.) nur dann verschwinden, wenn die Hyperglykämie beseitigt ist.

Zur Annahme einer diabetischen Stoffwechselstörung ist der Nachweis notwendig, daß der im Harn ausgeschiedene Zucker Traubenzucker ist. Ferner müssen eine Reihe von Zuständen ausgeschlossen werden, die erfahrungsgemäß vorübergehend mit Zuckerausscheidung einhergehen oder wenigstens die Toleranz für Kohlehydrate beträchtlich herabsetzen. Von solchen Zuständen erwähne ich: akute fieberhafte Krankheiten, Intoxikationen mit Kohlenoxyd, Morphium, asphyktische Zustände etc.

Ferner ist zu bedenken, daß nach sehr reichlichem Zuckergenuß auch bei normalen Menschen bisweilen geringe Mengen von Zucker in den Harn übertreten. Die Glykosurien bei gewissen Blutdrüsenerkrankungen besonders bei Morbus Basedowi und bei der Akromegalie sind schon in den betreffenden Kapiteln ausführlich besprochen worden. Auf die nervösen Glykosurien (bei traumatischer Neurose, bei Hysterie, Neurasthenie, bei gewissen Nervenkrankheiten, wie Tabes, Paralyse) soll später noch ausführlich eingegangen werden.

Bezüglich der Gesetze, denen die Zuckerausscheidung folgt, möchte ich hier folgendes erwähnen. In der großen Mehrzahl der Diabetesfälle können wir eine enge Beziehung zwischen Nahrungszufuhr und Zuckerausscheidung wahrnehmen. Setzen wir einen solchen Diabetiker auf eine Kost von konstanter Zusammensetzung, so stellt sich die Zuckerausscheidung bald auf ein bestimmtes Niveau ein und verharrt auf diesem längere Zeit. In nicht allzuweit vorgeschrittenen Fällen von Diabetes mellitus ist bekanntlich die Toleranz durch ein entsprechendes diätetisches Regime beeinflußbar. Wird der Patient durch Einschränkung des zuckerbildenden Materials zuckerfrei und bleibt auch der Blutzuckerspiegel für längere Zeit normal, so tritt eine Erholung ein, so daß später eine Nahrung ohne Glykosurie vertragen wird, die früher zur Zuckerausscheidung führte. Umgekehrt wird die Toleranz verschlechtert, wenn längere Zeit ein hoher Blutzuckerspiegel bestand.

Die einzelnen Nährstoffe sind bekanntlich in ihrer Wirkung auf die Glykosurie nicht gleichwertig. Kohlehydrate und Eiweiß wirken stärker zuckertreibend als Fett, während z. B. Alkohol die Glykosurie nicht beeinflußt. Auch die einzelnen Kohlehydrate und Eiweißkörper zeigen Verschiedenheiten in ihrer Wirkung. Von den Zuckerarten wirkt z. B. die Maltose stärker zuckertreibend wie die Glykose und diese wieder meist stärker als die Lävulose. Doch verhalten sich die einzelnen Diabetiker durchaus nicht gleich. Z. B. wird der Milch-

zucker verhältnismäßig gut von manchen assimiliert, andere reagieren oft mit sehr starker Zuckerausscheidung darauf.

Auch die einzelnen Eiweißkörper beeinflussen die Glykosurie in verschiedener Weise. So steigert, um nur einige Beispiele zu nennen, Kasein und Fleischeiweiß die Glykosurie mehr als Pflanzeneiweiß und Eiereiweiß, letzteres wirkt weniger glykosurisch, wenn es in nativem Zustand gereicht wird. Zum Teil liegt der Grund hierfür darin, daß die einzelnen Eiweißkörper verschieden rasch in die Zersetzung einbezogen werden. Bei sehr schweren Fällen von Diabetes verwischen sich aber die Unterschiede. Die einzelnen Diabetiker verhalten sich gegen die Eiweißzufuhr überdies verschieden. Besonders schwere Fälle reagieren oft bei Steigerung der Eiweißzufuhr mit verhältnismäßig stärkerer Zuckerausscheidung als bei Zufuhr von Kohlehydrat, „Eiweißempfindliche Fälle“.

Die Frage, ob beim menschlichen Diabetes aus Eiweiß Zucker gebildet werden kann, ist lebhaft diskutiert worden. Von klinischer Seite wurde stets darauf hingewiesen, daß schwere Fälle von Diabetes mellitus, die monatelang auf fast ausschließlicher Fleischfettkost gehalten werden, dauernd so große Mengen von Zucker ausscheiden können, daß diese unmöglich aus dem geringen Kohlehydratgehalt der Nahrung und aus dem anfänglichen Glykogengehalt des Organismus erklärt werden können. Ferner ist bekannt, daß bei vielen besonders schweren Diabetikern die Zuckerausscheidung gleichzeitig mit der Eiweißzufuhr schwankt. Die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß kann heute entschieden im bejahenden Sinne beantwortet werden. Hingegen ist die Frage, in welchem Umfang der normale oder der diabetische Organismus Zucker aus Eiweiß zu bilden vermag, mit der bisher üblichen Methode des Stoffwechselversuches nicht sicher zu entscheiden. Wir können auf diese Weise nicht feststellen, welchen Nährsubstanzen der im Harn ausgeschiedene Zucker entstammt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch der bei leichten Diabetikern im Harn erscheinende Zucker nicht nur aus dem Umsatz von Kohlehydraten, sondern auch aus jenem des Eiweißes herrührt. Theoretische Erwägungen, auf die ich hier nicht näher eingehen will, sprechen dafür, daß aus 100 g Eiweiß (ca. 16% Stickstoff) wohl nicht mehr als 80 g Zucker gebildet werden können. Auf 1 g Stickstoff käme daher ca. 5 g Zucker.

Die Frage wird dadurch noch mehr kompliziert, daß wir auch das Fett als Zuckerbildner zu betrachten haben. Allerdings steigert die Fettzufuhr für gewöhnlich die Zuckerausscheidung nicht. Auf dieser Erkenntnis baut sich ja zum großen Teil die diabetische Behandlung des Diabetes auf. Es ist dies leicht verständlich, wenn wir bedenken, daß, wie v. Noorden hervorhob, das Fett hauptsächlich durch die Lymphbahnen dem Blut und den Geweben zugeführt und von dort nur nach Maßgabe des Bedarfs zur Leber transportiert wird, während Kohlehydrate und Eiweiß durch die Pfortader der Leber direkt zuströmen und den Erregungszustand in der Leber steigern. Die Tatsachen, welche, abgesehen von theoretischen Erwägungen, für die Zuckerbildung aus Fett sprechen, sind folgende: Bei ganz schweren Fällen von Diabetes mellitus hat man bisweilen nicht unbeträchtliche Steigerung der Zuckerausscheidung beobachtet, wenn man größere Mengen von Fett während einer Hungerperiode zuführte. In solchen Fällen hat man Ansteigen des Quotienten D : N bis 10 gesehen. Ferner sind Fälle bekannt, bei denen bei abundanter Fettzufuhr der Quotient D : N höher gefunden wurde, als in Perioden geringer Fettzufuhr. Endlich liegen einige genaue Stoffwechseluntersuchungen bei Fällen von ganz schwerem Diabetes vor, die in längerfristigen Perioden so große Zuckermengen ausschieden, daß diese aus dem gleichzeitigen Eiweiß- und Kohlehydratumsatz nicht erklärt werden konnten. v. Noorden hat daher betont, daß die Schlüsse,

die man aus dem Quotienten D : N auf den Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß beim menschlichen Diabetes gezogen hat, hinfällig sind, da man die Quelle, aus der der Zucker stammt, nicht kennt.

Bei einer Gruppe von Diabetikern besteht diese eben geschilderte Gesetzmäßigkeit zwischen Zuckerwert der Nahrung und Zuckerausscheidung in viel weniger ausgesprochener Weise, ja es kann vorkommen, daß diese Gesetze durch das stark vortretende andere Moment völlig durchbrochen werden. Die auf organischer Grundlage beruhenden nervösen Glykosurien werde ich später ausführlich schildern. Hier möchte ich nur das psychische Moment hervorheben. Irgend eine psychische Erschütterung, ein Schreck, eine große Aufregung durch einen Todesfall in der Familie oder durch berufliche Sorgen bedingt etc., kann plötzlich zum Ausbruch der Zuckerkrankheit führen. Die Glykosurie kann hohe Grade erreichen, Mattigkeit, großer Durst, Polyurie führen den Patienten zum Arzt, der den Zucker findet.

Oft genügt nur eine leichte Beschränkung in der Diät, um den Zucker wieder zum Verschwinden zu bringen oder er verschwindet von selbst; nach kurzer Zeit ist wieder normale Toleranz erreicht. Allerdings sind solche Fälle wie der eben geschilderte nur Ausnahmen. Gewöhnlich ist auch bei dieser Gruppe von Fällen der alimentäre Faktor deutlich zu erkennen, aber er tritt gegenüber dem psychischen stark zurück. In solchen Fällen sehen wir auch nicht selten, daß schmerzhafte Affektionen irgendwelcher Art die Zuckerausscheidung zu steigern vermögen. Ich will natürlich damit nicht sagen, daß bei der zuerst geschilderten Kategorie von Fällen, bei denen der alimentäre Faktor das Bild beherrscht, nicht auch psychische Erregungen die Toleranz vorübergehend verschlechtern. Bei den nervösen Fällen dominiert aber der nervöse Faktor.

Der **Eiweißstoffwechsel.** Die Frage des Eiweißbedarfs beim Diabetes ist in zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen studiert worden. Beim leichten und mittelschweren Diabetiker ist der Eiweißbedarf sicher nicht erhöht; man kann aber auch beim schweren Diabetiker, solang er rationell ernährt wird, von einem erhöhten Eiweißbedarf kaum sprechen. Dies zeigen schon die langfristigen Versuche von Weintraud. Bei einer Reihe schwerer Fälle habe ich die Stickstoffausscheidung an einem Hungertag untersucht und Werte gefunden, die über diejenigen, welche man bei normalen Individuen unter gleichen Verhältnissen sieht, kaum herausgehen. Der schwere Diabetiker, der wenn rationell ernährt dauernd auf einer ziemlich eiweißarmen Kost gehalten wird, kann sich sogar auf einen auffallend niedrigen Eiweißbedarf einstellen und zeigt, wenn nun reichlicher Eiweiß zugeführt wird, eine auffallende Neigung zur Stickstoffretention. Nur in den schwersten Fällen vor dem tödlichen Koma scheint bisweilen die Eiweißeinschmelzung in höherem Grade gesteigert zu sein.

Benedict und Joslin berechnen in ihren Nüchternversuchen die Stickstoffausscheidung auf das Kilogramm Körpergewicht und finden, daß das Mittel aus allen diesen Versuchen höher liegt als das bei normalen Individuen, doch dürfte sich gegen die Berechnung auf das Kilogramm Körpergewicht mancherlei einwenden lassen, da durch die extreme Fettverarmung schwerer Diabetiker das Verhältnis zwischen Protoplasma und Körpermaße verschoben wird.

In den schwersten Fällen weist auch die hohe endogene Harnsäureausscheidung auf eine stärkere Einschmelzung von Muskeleiweiß hin (v. Noorden).

Die qualitativen Veränderungen des Eiweißstoffwechsels sind abgesehen von den hohen, durch die Säurung bedingten Ammoniakwerten nicht beträchtlich.

Über die **Ketonurie** der Diabetiker seien hier nur einige Worte gesagt. Die Ketonkörper entstehen aus dem Umsatz von Eiweiß und Fettsubstanz

bei verminderter Kohlehydratverbrennung. Die Ursache ihrer Entstehung dürfte beim Diabetiker kaum eine andere sein als beim normalen Menschen, wenn er hungert oder sich ausschließlich mit Fleischfett ernährt. Auch hier liegt sie in dem Mangel an zur Assimilation gelangendem Kohlehydrat. Daß sie beim Diabetiker so bedeutend höhere Grade erreicht, ist verständlich, weil bei ihm auch der aus dem Eiweißumsatz entstehende Zucker ausfällt und weil sie sich hier ganz allmählich entwickelt; denn auch beim pankreasdiabetischen Hund sehen wir nur dann beträchtliche Ketonurie entstehen, wenn sich die Stoffwechselstörung allmählich entwickelt. Besteht die Ketonurie länger und erreicht sie höhere Grade, so kommt es zur Lipoidämie und zur Leberverfettung. Bei den höchsten Graden der Lipoidämie kann das Blut eine hellrosarote Farbe annehmen und beim Stehen eine rahmartige, dicke Schicht an der Oberfläche ausdrücken.

Die bei Diabetikern zu beobachtenden Veränderungen im **Salzstoffwechsel** hängen zum Teil mit der Ketonkörperbildung resp. Ausscheidung zusammen. Durch die Bildung großer Mengen von Ketonsäuren werden dem Körper Alkalien entzogen, bekanntlich sinkt später die Alkaleszenz des Blutes und tritt negative Kalkbilanz auf (Gerhardt und W. Schlesinger).

Die **Wasserbilanz** zeigt beim Diabetes mellitus oft bei Änderung der Diät bedeutende Schwankungen. Werden Diabetiker, die bisher sehr unzweckmäßig ernährt worden waren, auf eine Kohlehydrat- und eiweißarme Kost gesetzt, so sieht man oft das Körpergewicht in kurzer Zeit bedeutend ansteigen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dies nicht so sehr auf der Füllung der Fett- und teilweise auch der Glykogendepots, sondern vielmehr auf der Retention von Wasser beruht. In weit vorgeschrittenen Fällen ist der Wassergehalt der Gewebe stark verringert. Rumpf fand den Wassergehalt der Gewebe von in Koma verstorbenen Diabetikern um $8\frac{1}{2}$—12% tiefer als bei normalen Individuen.

Der **respiratorische Stoffwechsel.** Die ersten Versuche über den Kalorienumsatz des Diabetikers stammen von Pettenkofer und Voit. Diese Forscher haben ihre Versuche anfangs falsch gedeutet. Sie übersahen einerseits den Sauerstoffverlust, den der Diabetiker durch die Ausscheidung des sauerstoffreichen Zuckers erleidet, andererseits begingen sie den Fehler, den Umsatz des 54 kg schweren hochgradig abgemagerten Diabetikers mit dem eines 71 kg schweren gesunden Individuums zu vergleichen. Diese Einwände sind besonders von Leo gemacht worden. Pettenkofer und Voit haben später ihre Ansicht geändert; Fr. Voit hat die Versuche nochmals ausführlich diskutiert und ist zu dem Schluß gekommen, daß der Kalorienbedarf des schweren Diabetikers nicht erhöht ist. Dieses Resultat befindet sich ganz in Übereinstimmung mit den langfristigen an der Naunynschen Klinik durchgeführten Stoffwechseluntersuchungen Weintrauds. H. Leo, R. Stüve, Nehring und Schmoll und Magnus-Levi und Salomon haben ferner Versuche mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat angestellt. Sie fanden bei schweren Diabetikern den Sauerstoffbedarf erhöht. Auf die Versuche von Livierato und von Robin und Binet gehe ich nicht weiter ein, da die angewandten Methoden nicht zuverlässig sind.

Durch den Nachweis einer Steigerung der Kalorienproduktion beim pankreasdiabetischen Hund war das Interesse für diese Frage wieder geweckt worden. Seit dieser Zeit sind eine Reihe von Versuchen mitgeteilt worden: Von besonderem Interesse ist eine größere Zahl von Versuchen, die im Atwater-Benedictschen Respirationskalorimeter ausgeführt wurden. Ferner erwähne ich eine Versuchsreihe mit dem Pettenkoferschen Apparat der Kraußschen Klinik von Du Bois Eugene und Borden S. Veeder und endlich Versuche mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat von Leimdörfer.

Auf die letzterwähnten Versuche will ich später eingehen. Die Versuche von Du Bois Eugene und Borden S. Veeder ergaben keine Steigerung der Wärmeproduktion. Diese Autoren gelangten also zu demselben Resultat wie Pettenkofer und Voit.

Einer genaueren Besprechung bedürfen die ersterwähnten im Respirationskalorimeter durchgeführten Versuche. Diese wurden von Professor Benedict, Dr. Joslin und mir gemeinsam begonnen, als ich zum Studium des Respirationskalorimeters in Boston weilte. Unsere gemeinsame Arbeit erstreckte sich auf die ersten 12 Versuche. Ich habe über diese Versuche auf dem Kongresse für innere Medizin 1909 kurz berichtet und bin damals auf Grund des Vergleichs der gewonnenen Zahlen mit einer normalen Versuchsperson, die ich speziell wegen ihres niedrigen Körpergewichtes zum Vergleich herangezogen hatte, zu dem Schluß gekommen, daß der Ruheumsatz der von uns untersuchten 3 Diabetiker und besonders auch des einen sehr schweren Falles nicht wesentlich erhöht ist. Später sind Benedict und Joslin auf Grund einer sehr viel größeren Versuchsreihe zu einer anderen Auffassung gelangt. Ich hatte seither die Arbeit infolge anderweitiger Beschäftigung liegen lassen. Erst jetzt bei der Bearbeitung dieses Kapitels habe ich die Versuche und gleichzeitig auch das große Versuchsmaterial von Benedict und Joslin durchgerechnet und kam dabei zu der Überzeugung, daß ich die ursprünglich von mir vertretene Ansicht aufrecht erhalten muß. Da die Frage von prinzipieller Bedeutung ist, so teile ich die ersten 12 Versuche, die mir Herr Professor Benedict seinerzeit in liebenswürdiger Weise zu einer getrennten Publikation überlassen hatte, hier in extenso mit. Es finden sich in denselben auch einige Details, die mir einer genaueren Besprechung wert erscheinen.

Zuerst einige kurze Bemerkungen über die Methodik. Die hier mitgeteilten Versuche wurden im sog. Stuhlkalorimeter ausgeführt. Es handelt sich also in den Nüchternversuchen um Bestimmung des Umsatzes bei ruhigem bequemen Sitzen. Es ist daher zu erwarten, daß die in den Nüchternversuchen gewonnenen Werte dem Grundumsatz nicht völlig entsprechen, sondern etwas höher liegen. Die von mir wiedergegebenen Zahlen differieren hie und da etwas von denen in den entsprechenden Versuchen bei Benedict und Joslin. Ich kann den Grund hierfür nicht angeben, die Differenzen sind jedenfalls so gering, daß sie das Gesamtresultat in keiner Weise beeinflussen. Betreffs der genaueren Details der Versuchsanordnung verweise ich auf die Arbeit von Benedict und Joslin. In den Tabellen findet sich neben der Wärmeelimination auch die Wärmeproduktion angegeben. Die Werte für die Wärmeelimination wurden berechnet, indem zu dem vom Kalorimeter direkt angezeigten Wert noch die Verdampfungswärme des produzierten Wassers (produzierte Wassermenge 0.568) addiert wurde. Bei Berechnung der Wärmeproduktion wurde noch das Verhalten der Körpertemperatur berücksichtigt.

Steigt z. B. in einem Versuche die Körpertemperatur an, so wird zur Wärmeelimination noch jene Wärme hinzugerechnet, die notwendig ist, um den Körper der Versuchsperson um die entsprechenden Dezigrade zu erwärmen. Fällt die Temperatur ab, so muß der Wärmeverlust von der Wärmeelimination abgezogen werden. Ideale Werte für die im Körper stattgefundene Wärmeproduktion finden wir auch so nicht, da die einzelnen Organe verschiedene Temperaturen besitzen dürften und z. B. nach Nahrungsaufnahme das Wärmegefälle der Leber zum Mund oder Rektum, wo die Temperatur gemessen wird, größer sein dürfte als im Hunger. Vielleicht ist es diese Überlegung, die Benedict und Joslin veranlaßte, die Werte für die Wärmeproduktion in ihren Versuchen überhaupt nicht anzugeben.

Versuch Nr. I.

Versuchsperson A.

Datum	Periode	Harnmenge	D pol.	D titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
4. XI. 08	Vorperiode 7—8 h	84,5	2,19	2,43	0,51	4,77	—	—	—	—	—	—	—	—
Nüchtern	[1]) 8—10 h	186,1	4,8	5,32	1,08	4,92	—	—	—	—	—	—	—	—
Nüchtern	10—12 h	169,7	1,2	4,90	1,04	4,71	38,7	40,2	0,701	58,0	80	—	135,8	—
Nüchtern	12—2 h	118,3	3,2	3,36	0,81	4,15	38,5	40,1	0,699	41,4	81	—	137,6	—
Summe von 10—2 h		288,0	—	8,26	1,85	—	77,2	80,3	—	—	—	—	273,4	[2])

Versuch Nr. II.

Datum	Periode	Harnmenge	D pol.	D titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
5. XI. 08	Vorperiode 7^{24}—9^{22} h	303,1	7,9	8,91	1,46	6,1	—	—	—	—	—	—	—	—
220 g Fleisch N = 10,22 g	8^{22}—10^{28} h	210,1	6,7	7,0	1,1	6,33	42,9	—	—	28,6	84	—	145,7	—
220 g Fleisch N = 10,22 g	10^{28}—12^{28} h	328,6	10,6	9,78	1,49	5,04	43,9	44,3	0,721	42,4	82	—	148,8	—
220 g Fleisch N = 10,22 g	12^{28}—2^{28} h	184,2	5,2	5,65	1,39	4,04	41,0	43,9	0,680	35,1	81	—	140,9	—
Summe (Harn von ca. 5 Std.)		—	22,5	22,43	3,98	—	127,8	—	—	—	—	—	435,4	—

Versuch Nr. III.

Datum	Periode	Harnmenge	D pol.	D titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
18. XI. 08	Vorperiode 7—8^{52} h	102,2	3,88	3,87	0,80	4,84	—	—	—	—	—	—	—	—
Nüchtern	8^{52}—10^{52} h	97,9	2,94	3,45	0,80	4,31	38,5	—	—	47,9	69	98,1 98,1	138,6	139
Nüchtern	10^{52}—12^{52} h	58,7	1,29	1,36	0,55	3,00	37,8	38,2	0,721	36,3	67	— 98,0	135,9	134
Nüchtern	12^{52}—2^{52} h	50,2	0,60	0,96	0,55	1,74	37,9	40,7	0,677	45,8	65	— 97,8	131,5	127
Summe		206,8	4,83	5,77	1,90	—	114,2		—	—	—	—	406,0	400

[1]) Die I. Periode von 8—10 h habe ich weggelassen, da die Werte auch gegenüber den späteren Nüchternversuchen ganz aus der Reihe fallen. Wahrscheinlich ist der Patient, der zum erstenmal im Apparat war, unruhig gewesen.

[2]) Auf 6 Stunden berechnet, 409,1.

Versuch Nr. IV.

Versuchsperson A.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
19. XI. 08.	Vorperiode 7—8[50] h	117,0	3,74	3,90	0,85	4,59	—	—	—	—	—	—	—	—
237 g Fleisch = 9,91 g N	8[50]—10[50] h	297,3	10,01	10,23	1,87	5,47	44,8	43,3	0,753	50,8	72	98,3—98,5	155,8	169
	10[50]—12[50] h	193,5	6,19	6,70	1,58	4,24	45,4	46,5	0,709	53,3	68	98,5—98,6	156,9	151
	12[50]—2[50] h	134,4	3,76	4,25	1,38	3,08	42,2	44,0	0,698	45,7	66	98,6—98,1	151,3	140
	Summe	625,2	19,96	21,18	4,83	—	132,4	133,8	0,719[1])	—	—	—	464,0	460

Versuch Nr. V.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
23. XI. 08.	Vorperiode 7—9[20] h	68,4	3,42	4,03	0,59	6,7	—	—	—	—	72	—	—	—
75 g Semmel + 25 g Dextrose	9[20]—11[20] h	231,8	17,62	18,45	1,13	—	42,4	41,4	0,745	58,8	72	97,8 98,0	153,7	154
	11[20]—1[20] h	189,5	14,59	15,44	0,99	—	38,3	38,7	0,720	52,9	68	98,0—97,8	141,8	137
	1[20]—3[20] h	99,5	7,17	7,90	0,64	—	37,3	37,1	0,730	48,5	64	97,8—97,6	132,1	128
	Summe	520,8	39,38	41,79	2,76	—	118,0	117,2	0,732[1])	—	—	—	427,6	419

Versuch Nr. VI.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
24. XI. 08.	Vorperiode 7—9[20] h	175,6	5,27	7,46	1,23	6,06	—	—	—	—	70	—	—	—
75 g Semmel + 25 g Dextrose	9[20]—11[20] h	237,6	16,63	17,73	1,11	—	39,8	42,2	0,687	58,8	72	97,9 98,0	146,1	147
	11[20]—1[20] h	214,2	15,85	16,32	1,04	—	37,8	37,3	0,735	53,9	67	98,05—97,95	135,7	133
	1[20]—3[20] h	108,5	7,27	7,92	0,67	—	37,5	37,5	0,726	49,1	63	97,95—97,8	135,5	132
	Summe	560,3	39,75	41,97	2,82	—	115,1	117,1	0,715[1])	161,8	—	—	417,3	412

[1]) Im Mittel.

Versuch Nr. VII.

Versuchsperson B.

Datum		Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
9. XI. 08.		Vorperiode 7—9[02] h	241,3	10,13	11,49	1,87	6,13	—	—	—	—	—	—	—	—
	Nüchtern	9[02]—11[02] h	136,6	5,46	6,02	1,24	4,83	51,0	50,9	0,729	46,5	77	99,2 — 98,7	176,3	167
	Nüchtern	11[02]—1[02] h	91,5	2,74	3,81	1,00	3,82	47,5	49,4	0,699	59,1	77	— 98,45	171,7	167
	Nüchtern	1[02]—3[02] h	62,9	1,31	2,14	0,90	2,43	45,9	46,6	0,717	53,7	77	— 98,95	160,1	170
		Summe	291,0	9,51	11,97	3,14	—	144,4	146,9	0,715 [1])	—	—	—	508,1	504

Versuch Nr. VIII.

Datum		Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
10. XI. 08.		Vorperiode 8—8[54] h	214,7	—	8,46	1,03	8,2	—	—	—	—	—	—	—	—
	Fleisch 13,9 g N.	8[54]—10[54] h	218,9	—	7,42	1,07	7,0	53,7	57,3	0,682	41,9	77	98,85 — 98,9	194.3	196
	Fleisch 13,9 g N.	10[54]—12[54] h	268,8	—	9,95	2,12	4,7	54,2	57,7	0,683	67,2	77	— 99,0	190.1	193
	Fleisch 13,9 g N.	12[54]—2[54] h	168,2	—	7,01	2,14	3,23	58,3	59,3	0,715	45,9	77	— 98,2	193,6	169
		Summe	655,9	—	24,38	5,33	—	166,2	174,3	0,693 [1])	155,0	—	—	578,0	558

Versuch Nr. IX.

Datum		Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D : N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
16. XI. 08		Vorperiode 7—9[21] h	266,2	15,17	14,15	2,26	6,26	—	—	—	—		—	—	—
	Nüchtern	9[21]—11[21] h	152,6	7,02	7,32	1,49	4,88	—	—	—	46,4	82 80	99,0 98,5	162	—
	Nüchtern	11[21]—1[21] h	105,4	4,22	4,75	1,25	3,80	—	—	—	44,2	79	— 98,3	159.9	—
	Nüchtern	1[21]—3[21] h	161,2	2,10	2,53	0,85	2,98	—	—	—	46,4	80	— 98,6	156.7	—
		Summe	419,2	13,34	14,60	3,59	—	—	—	—	137,0	—	—	478,6	—

[1]) Im Mittel.

Versuch Nr. X.

Versuchsperson B.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
17. XI. 08	Vorperiode I. 7—8^{07} h	127,0	7,11	7,19	0,92	7,82	—	—	—	—	—	—	—	—
	II. 8^{07}—9^{26}	165,4	8,93	9,57	1,26	7,60	—	—	—	—	90	—	—	—
I. Hauptperiode. Fleisch 16,9 g N.	7^{26}—11^{26} h	275,3	19,15	14,37	2,26	6,36	52,0	54,1	0,699	60,0	83	99,0 98,5	174,3	160
	11^{26}—1^{26} h	215,7	10,04	11,04	2,20	5,0	52,0	53,7	0,705	58,4	76	— 98,3	173,7	168
	1^{26}—3^{26} h	165,0	8,13	8,48	3,10	2,74	55,2	57,6	0,697	60,2	80	— 98,4	173,8	177
	Summe	656,0	37,32	33,89	7,56	—	159,2	165,4	0,700 [1]	178,6	—	—	521,8	505

Versuch Nr. XI.

Versuchsperson C.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
11./12. XI. 08	Vorperiode 7—8^{50} h	86,8	2,34	2,66	1,19	2,23	—	—	—	—	—	—	—	—
Nüchtern	8^{50}—10^{50} h	95,4	1,72	1,94	1,38	1,4	48,9	46,8	0,759	46,8	82	98,6 98,2	181,7	172
	10^{50}—12^{50} h	69,7	0,56	0,84	1,09	0,76	47,5	45,8	0,753	45,8	81	— 98,2	161,7	162
	12^{50}—2^{50} h	55,2	0,11	0,28	0,93	0,29	47,4	52,1	0,661	52,1	80	— 98,5	157,1	165
	Summe	220,3	2,39	3,06	3,40	0,9 [1]	143,8	144,7	0,722 [1]	—	—	—	500,5	499

Versuch Nr. XII.

Versuchsperson C.

Datum	Periode	Harnmenge	D. pol.	D. titr.	N	D:N	CO_2	O_2	RQ	H_2O	Puls	Körpertemperatur (F)	Wärmeelimination	Wärmeproduktion
12./13. XI. 08	Vorperiode 7—8^{58} h	142,4	5,13	5,40	1,95	2,7	—	—	—	—	—		—	—
Fleisch 17,39 g n.	8^{58}—10^{58} h	272,5	10,90	9,81	3,11	3,16	59,7	59,2	0,734	42,3	88	99,2 98,6	199,9	184
	10^{58}—12^{58} h	244,0	9,76	10,22	3,58	2,56	59,8	58,4	0,744	66,6	89	— 99,0	196,5	207
	12^{58}—2^{58} h	157,2	5,66	5,81	3,07	1,9	57,4	57,8	0,722	46,1	87	— 98,4	191,8	176
	Summe	—	—	25,84	9,76	—	176,9	175,4	0,733 [1]	—	—	—	588,2	567

[1]) Im Mittel.

Die Nüchternversuche.

Die Ruhe-Nüchtern-Versuche sind in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Ruhe-Nüchtern-Versuche.

Versuchs-person	Datum	Alter	Gewicht	Länge	D: N	CO_2 pro Stund.	CO_2 pro kg u. Min.	O_2 pro kg u. Min.	R. Q.	Kal. pro Stund.	Kal. pro kg u. Stund.
Nr I A Diabetes mellitus	4. XI.	47	49,1	171	(4,77)–4,92 –4,71–4,15	—	3,34	4,76	0,688	—	1,39
Nr. III A	18. XI.	47	52,8	171	(4,84)–4,31 –3,0–1,74	19,37	3,06	4,34	—	66,6	1,26
Nr. VII B Diabetes mellitus	9. XI.	—	60,0	173	(6,13)–4,83 –3,82–2,43	24,07	3,36	4,76	—	84,0	1,40
Nr. IX B Diabetes mellitus	16. XI.	—	60,0	173	(6,24)–4,88 –3,80–2,98	22,52	3,14	4,33	—	77,8	1,30
Nr. XI C Diabetes mellitus	11. XI.	23	59,2	176	(2,23)–1,40 –0,76–0,29	23,93	3,40	4,76	0,722	83,17	1,45
Mittel	—	—	—	—	—	—	3,26	4,59	—	—	1,34
A. W. W. normal	21. III.	—	57	—	—	—	3,65	4,38	0,832	76,55	1,35
..	15. III.	—	57	—	—	—	3,65	4,10	0,840	76,55	1,37

Diese Tabelle lag mir bei meiner Mitteilung auf dem Kongresse vor. Man wird begreifen, daß ich auf Grund derselben damals eine wesentliche Steigerung der Kalorienproduktion beim schweren Diabetiker ablehnte.

Die Kalorienproduktion pro kg und Stunde beträgt im Mittel bei den Diabetikern 1,34
bei der normalen Versuchsperson 1,345
Der Sauerstoffverbrauch ist bei den Diabetikern durchwegs größer.
Er beträgt im Mittel 4,59
bei der normalen Versuchsperson 4,24

Auf die Ursache des größeren Sauerstoffverbrauchs bei den Diabetikern werde ich später noch zu sprechen kommen.

Die Kohlensäureproduktion beträgt bei den Diabetikern im Mittel 3,26
bei der normalen Versuchsperson 3,65

Die Kohlensäureproduktion ist also bei den Diabetikern etwas tiefer.

Der respiratorische Quotient ist bei den Diabetikern durchaus sehr tief entsprechend dem Umstand, daß alle untersuchten Fälle schwerere Fälle sind. Auch die Versuchsperson C kann man immerhin zu den mittelschweren Fällen rechnen.

Die Frage, die ich mir damals bei der Durcharbeitung der Versuche gestellt hatte, war folgende. Gibt es schwere Fälle von Diabetes mellitus, die trotz reichlicher Zuckerausscheidung im Hungerzustande keine Erhöhung der Wärmeproduktion zeigen? Da mir nur eine verhältnismäßig geringe Zahl von Untersuchungen zur Verfügung stand, so schien mir diese Fragestellung weniger zu

präjudizieren. Die Diät, die die Versuchspersonen an den den Versuchen vorausgehenden Tagen einhielten, war eine gemischte. Sie enthielt aber weder reichlich Kohlehydrat noch Eiweiß. Da alle Versuche 14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme begannen und 6 Stunden dauerten, somit der Versuch zwischen die 14.—20. Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme fiel, so müssen die beobachteten Quotienten D: N als hoch bezeichnet werden. Nur bei der Versuchsperson C fiel der Quotient D: N während der Versuchsperiode fast auf 0 ab. Bei den ersten Versuchspersonen waren auch die Ammoniakwerte ziemlich stark erhöht. Bei Versuchsperson A wurde auch die β-Oxybuttersäure im Harn bestimmt und in nicht unbeträchtlichen Mengen gefunden. Ich habe diese Zahlen nicht mit in die Tabelle aufgenommen und verweise auf die ausführlichen Angaben in der Arbeit von Benedict und Joslin. Bei solch schweren Fällen, wie es Versuchsperson A und B sind, hätte man unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen einen deutlichen Ausschlag erwarten müssen, wenn die Wärmeproduktion beim schweren Diabetes wirklich gesteigert ist. Es war dies nicht der Fall. Wir haben früher schon gesehen, daß die klinischen Beobachtungen dieses Resultat erwarten ließen.

Ich habe nun beim Studium des umfangreichen mit großer Sorgfalt ausgeführten Versuchsmateriales, das Benedict und Joslin später mitteilten, die Überzeugung gewonnen, daß auch aus diesem Material sich eine Steigerung der Wärmeproduktion beim Diabetes mellitus nicht erschließen läßt. Die Erklärung für die abweichenden Schlußfolgerungen von Benedict und Joslin liegt meines Erachtens nach darin, daß sie die Verschiedenheit im Körpergewicht der von ihnen untersuchten diabetischen und normalen Versuchspersonen nicht berücksichtigten. Ich lasse hier die Körpergewichtszahlen der normalen Vergleichsperson neben denen der Diabetiker in absteigender Reihenfolge geordnet folgen.

Normale Individuen: 83,5—79,7—74,4—67,6—67,0—66,5—66,0—59,6—48,5.

Schwere Diabetiker (Gewicht während des Versuchs!) 67,1—59,0—54,9—52, 7—51, 8—48, 8—48,0—45,1—40,5.

Ein Blick auf diese Zusammenstellung zeigt die großen Unterschiede im Körpergewicht zwischen den normalen und diabetischen Individuen.

Wenn wir nun die Kalorienproduktion jener Fälle, die das gleiche Körpergewicht haben, miteinander vergleichen, so ergibt sich dasselbe Resultat, wie ich es in den vorhin angeführten Versuchen gefunden habe. Dies geht aus folgender Zusammenstellung hervor:

	Mrs. B.	Diabet. G.	
Gewicht	67	67	
Länge	161	178	
Kal. pro kg und Stunde	1,09	1,15	(Bettkalorimeter)

	L. E. E.	Diabet. F.
Gewicht	59,6	59
Länge	179	176
Kal. pro kg und Stunde	1,47	1,39

	Dr. R.	Diabet. A.
Gewicht	48,5	48,8
Länge	167	171
Kal. pro kg und Stunde	1,39	1,34

Die Körperlängen der Vergleichspersonen sind nicht ganz gleich. In den Fällen Mrs. B. resp. Diabetiker G. ist der Unterschied sogar ein beträchtlicher.

In den beiden anderen Paaren dürfte der Unterschied keine große Bedeutung haben. Überdies ist der Unterschied einmal zugunsten der normalen Individuen, ein anderes Mal zugunsten der Diabetiker. Man sieht aus dieser Zusammenstellung, daß die Kalorienproduktion der Fälle mit schwerem Diabetes sich nicht wesentlich von der der gleich schweren normalen Individuen unterscheidet.

Benedict und Joslin haben sich selbst den Einwand gemacht, daß ihr Material in bezug auf das Körpergewicht nicht gleichartig ist. Sie suchten diesen Einwand durch folgenden Versuch zu entkräften (Fall C. S. 227). Die ersten Untersuchungen wurden zu einer Zeit vorgenommen als der Patient 62,4 bis 65,4 kg wog. Es fand sich damals eine Wärmeproduktion zwischen 1, 23 und 1,40 pro kg und Stunde. Als der Patient später auf 54,9 kg abgemagert war, betrug die Kalorienproduktion (in einem Versuch) 1,26 pro kg und Stunde. Ich kann diesem einen Versuch keine Beweiskraft zuerkennen. Es ist ein bekanntes Gesetz, daß bei normalen Individuen der Umsatz um so höher liegt, je kleiner und leichter die Individuen sind. Es läßt sich dieses aus den Zahlen, die Benedict und Joslin selbst zusammengestellt haben, ohne weiteres ersehen.

Untersuchungen mit dem Zuntz - Geppertschen Apparat (S. 168)

Individuen zwischen 65 und 43,2 kg: O_2 Bedarf pro kg und Minute: 4,08 ccm
Individuen zwischen 66 und 88,3 kg: 3,5 ccm

Untersuchungen mit dem Respirationskalorimeter im Schlafe (S. 168):
Individuen zwischen 64,1 und 55 kg 4,04 ccm
Individuen zwischen 66,1 und 84,7 kg 3,56 ccm

Nun kommt aber beim schweren Diabetiker noch ein Umstand hinzu, der besonders berücksichtigt werden muß. Bekanntlich ist beim Fettsüchtigen der Grundumsatz verhältnismäßig tief, weil der Fettsüchtige im Verhältnis zum Körpergewicht wenig atmendes Protoplasma besitzt. Der schwere Diabetiker ist aber immer stark entwässert (dies zeigen Untersuchungen über den Wassergehalt der Organe im Koma Verstorbener). Ferner ist beim schweren Diabetiker fast jede Spur von Fett an den gewöhnlichen Fettdepots verschwunden, wovon man sich leicht bei jeder Autopsie überzeugen kann. Wenn nun auch der Eiweißbestand in den späteren Stadien stark Schaden leidet, so dürfte doch die Masse des atmenden Protoplasmas beim schweren Diabetiker im Verhältnis zum Körpergewicht größer sein. Ich glaube daher, daß selbst, wenn bei Berechnung auf das kg Körpergewicht sich eine geringe Steigerung der Wärmeproduktion bei schweren Diabetikern fände, dies nicht viel beweisen würde.

Schon Lusk hat auf die Ungleichartigkeit des von Benedict und Joslin verglichenen Materials hingewiesen und daraus den Schluß gezogen, daß die von Benedict und Joslin gefundene Steigerung der Wärmeproduktion weniger hoch ist als Benedict und Joslin es annehmen. Aus den angeführten Berechnungen und Überlegungen muß ich aber schließen, daß der Beweis einer Steigerung der Kalorienproduktion beim schweren Diabetes durch das vorliegende Material überhaupt nicht erbracht ist[1]).

[1]) Anmerkung bei der Korrektur. Auch aus einer zweiten Publikation, die Benedict und Joslin vor kurzem über diesen Gegenstand veröffentlicht haben (A Study of metabolism in severe diabetes. Carnegie Institution of Washington Publikation Nr. 1912), geht dies in untrüglicher Weise hervor. Hier finden sich nur Angaben über die Kohlensäureproduktion und den Sauerstoffbedarf: bei den schweren Diabetikern wurde eine CO_2-Ausscheidung (pro kg u. Min.) von 3,31 (nach meiner Berechnung 3,25), bei den gleichgewichtigen normalen Individuen von 3,13 gefunden.

Was nun den Sauerstoffbedarf anbelangt, so ist dieser beim schweren Diabetiker zweifellos erhöht. Dies geht schon aus meiner Tabelle hervor. Ich finde bei sonst gleicher Kalorienproduktion

bei den Diabetikern durchschnittlich 4,59
bei dem normalen Individuum durchschnittlich 4,24.

Auch aus dem Zahlenmaterial von Benedict und Joslin ist dies ersichtlich[1]). Aus dem erhöhten Sauerstoffbedarf darf aber beim Diabetiker nicht auf erhöhte Wärmeproduktion geschlossen werden. Schon Leimdörfer betont, daß beim schweren Diabetiker durch den Verlust sehr sauerstoffreicher Körper im Harn (Zucker, Ketonkörper) das Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion verschoben wird. Die direkte Kalorimetrie in den Versuchen aus dem Bostoner Institut ergibt tatsächlich, daß beim Diabetiker bei normaler Wärmeproduktion der Sauerstoffverbrauch erhöht ist.

2. In den Versuchen mit Fleischdarreichung sollte die spezifisch-dynamische Energie des Eiweißes im schweren Diabetes und der zeitliche Ablauf der Zersetzungen untersucht werden. Auf Grund der wenigen Versuche, die vorliegen, lassen sich aber diese Fragen bisher kaum diskutieren.

3. Hingegen scheinen mir die beiden Versuche mit Kohlehydratdarreichung bei der Versuchsperson A. erwähnenswert. Es sollte in diesen Versuchen untersucht werden, ob bei Untersuchung in kleinen (2stündigen) Perioden der respiratorische Quotient nicht doch vorübergehend ansteigt. Die beiden mitgeteilten Versuche stimmen sehr schön überein. Bei normalen Individuen hätten wir nach Darreichung einer so großen Kohlehydratmenge ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten bis nahe an 1,0 zu erwarten. In den beiden Versuchen an dem Diabetiker wird aber der respiratorische Quotient kaum beeinflußt. Beim schweren Diabetiker vermag also die Zufuhr von Kohlehydrat die Verbrennung von Zucker nicht zu steigern. Diese Versuche stimmen sehr schön mit dem Versuch von Falta, Grote und Staehelin am pankreasdiabetischen Hund überein. Auch hier wurde der respiratorische Quotient durch Zufuhr von Zucker nicht beeinflußt. Die Wärmeproduktion stieg in den beiden Versuchen an dem Diabetiker in der ersten 2stündigen Versuchsperiode etwas an. Dieser Anstieg ist vielleicht auf die gesteigerte Verdauungsarbeit zurückzuführen.

Die Erscheinungen am **vegetativen Nervensystem** bei Diabetikern sind erst in jüngster Zeit Gegenstand des Studiums geworden. Ich habe schon bei der Besprechung der experimentellen Physiologie die Löwische Reaktion erwähnt. Ihr positiver Ausfall zeigt eine gesteigerte Erregbarkeit des sympathisch innervierten Dilatator pupillae an. Wir haben diese Reaktion beim menschlichen Diabetes an einem großen Material geprüft und sie bei einer Anzahl von Fällen positiv gefunden. Ein Zusammenhang mit der Intensität der Glykosurie resp. Ketonurie ließ sich nicht konstatieren. Wir fanden sie bisweilen bei Fällen im aglykosurischem Zustand positiv, während sie in andern sehr schweren Fällen sogar im Koma oft negativ ausfiel. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins bei Diabetes ist von Newburgh, Nobel und mir studiert worden. Es zeigte sich, daß im glykosurischen Stadium Adrenalin in fast allen Fällen zu deutlicher Steigerung der Zuckerausscheidung führte. Hingegen war die Wirkung im aglykosurischen Stadium in einer großen Anzahl von Fällen negativ. Es waren darunter Fälle, die entschieden als schwer bezeichnet werden müssen, Fälle, die nur bei völliger Entziehung der Kohlehydrate und starker Eiweißeinschränkung zuckerfrei gehalten werden konnten und die auf Zufuhr geringer

[1]) In der zweiten Publikation 4,54 O_2 pro kg u. Min. bei den schweren Diabetikern gegenüber 3,75 bei normalen gleichgewichtigen Individuen.

Kohlehydratmengen sofort mit Glykosurie antworteten. Diese Versuche zeigen die Selbständigkeit des nervösen und alimentären Faktors, wenigstens im aglykosurischen Stadium. Eine besonders intensive Wirkung des Adrenalins auf Herz und Gefäßsystem bei Diabetes ließ sich nicht erweisen. Hingegen fand sich unter den untersuchten Fällen eine Anzahl, bei welchen enorme Adrenalindiurese auftrat. Unter den zahlreichen nicht diabetischen Fällen, bei denen wir die diuretische Wirkung des Adrenalins prüften, haben wir nie so intensive Wirkungen gesehen. Besonders bemerkenswert ist, daß unter den Diabetikern, welche so intensiv reagierten, sich auch Fälle im aglykosurischen Zustand fanden. Es können sich also bei manchen Diabetikern die Nierengefäße in einem abnorm erregbaren Zustand befinden, was bisher unbekannt war. Ich möchte bei dieser Gelegenheit einige Bemerkungen über die Diurese beim Diabetes mellitus hinzufügen. Gewöhnlich findet man einen Parallelismus zwischen Intensität der Zuckerausscheidung und Harnmenge. Daß Ausnahmen von dieser Regel vorkommen, ist schon seit langem bekannt. Es gibt Fälle, in denen dem Auftreten der Glykosurie eine längere Periode gesteigerter Diurese vorausgeht (v. Noorden). Ferner gibt es Fälle, bei denen, wie ebenfalls v. Noorden hervorhebt, die Polyurie längere Zeit die Glykosurie überdauert. Dann gibt es Fälle, bei denen trotz hohen Zuckerprozentes die Harnmenge sehr gering ist. Naunyn berichtet z. B. von einem Fall, der ca. 2 l Harn mit 8—9 % Zucker ausschied. In einem anderen Fall fand sich ebensoviel Zucker und ein spezifisches Gewicht von 1040 bei einer Harnmenge von nur 1200—1400. Man bezeichnet diese Fälle als Diabetes decipiens. Andererseits gibt es Fälle mit bedeutender Polyurie bei verhältnismäßig sehr geringer Zuckerausscheidung, besonders wenn der Diabetes nach Kopftrauma entstand. Naunyn berichtet aber auch von einem Fall von reinem unkomplizierten Diabetes, welcher dauernd bei einer Diurese von 5—6 l nur 1,2—2 % Zucker ausschied. Es ist also die Zuckerausscheidung sicher nicht die einzige und vielleicht auch nicht die Hauptursache der gesteigerten Diurese. Nach den vorhin erwähnten Versuchen könnte man annehmen, daß bei vielen Fällen von Diabetes mellitus die gesteigerte Diurese in einer besonderen Empfindlichkeit der Nierengefäße gegenüber einem im Blute zirkulierenden Reiz ihren Grund hat. Wir können die angeführten Beobachtungen dahin zusammenfassen, daß bei vielen Fällen von Diabetes mellitus eine erhöhte Erregbarkeit gewisser sympathisch innervierter Organe (Dilatator pupillae, Leber, Nieren etc.) eventuell auch im aglykosurischen Zustand besteht.

Die Erregbarkeit autonomer Nerven ist bei Diabetes mellitus durchaus nicht herabgesetzt. Wir haben sogar in zahlreichen Versuchen im vorgerückten Stadium des Diabetes auffallend starke Wirkungen des Pilokarpins auf Schweiß- und Speichelsekretion gefunden. Auch die miotische Wirkung des Pilokarpins ist sehr deutlich ausgesprochen. Daß die diabetische Glykosurie durch Pilokarpin nicht vermindert wird, sei hier deshalb erwähnt, weil dadurch wieder die Selbständigkeit des nervösen und alimentären Faktors illustriert wird. Bei vorgerückten Fällen finden sich mancherlei Erscheinungen, die vielleicht sogar auf einen erhöhten Erregungszustand in manchen Gebieten des autonomen Nervensystems hindeuten. So beobachteten wir fast bei allen ganz schweren Fällen hochgradige Obstipation, die schon durch die Palpation der Flexura sigmoidea und durch das Aussehen der Stühle sich als spastischer Natur erwies. Angaben über ähnliche Beobachtungen habe ich bisher in der Literatur vermißt. Abführmittel nützen in solchen Fällen nur dann, wenn sie in ziemlich großen Dosen verabreicht werden, die Defäkation ist dann ziemlich schmerzhaft. Solche Patienten ziehen selber Einläufe den Abführmitteln vor. Die spastische Natur dieser Obstipation geht auch aus der prompten Wirkung einer subkutanen

Atropininjektion (1 mg) hervor. Aus welchem Grunde es zur Entwicklung solcher spastischer Obstipation kommt, ist schwer zu sagen, der Mangel des Brotes in der Nahrung kann es kaum sein, da diese Fälle infolge bedeutender Ketonurie schon lange nicht mehr auf kohlehydratfreier Nahrung gehalten werden konnten, und die Kost ja überdies immer sehr zellulosereich (Gemüse) gewesen ist.

Weiter möchte ich hier über eine Beobachtung berichten, über welche ich ebenfalls Angaben in der Literatur vermißt habe. Wir fanden bei allen daraufhin untersuchten sehr schweren Fällen von Diabetes eine relative resp. absolute Vermehrung der mononukleären Zellen des Blutes. Da die Gesamtzahl der Leukocyten stets normal war, so bestand auch relative und absolute Verminderung der neutrophilen Zellen. Es wäre möglich, daß hier chemotaktische Einflüsse vorliegen. Hält man diese Befunde mit der spastischen Obstipation zusammen, so könnte man sie als den Ausdruck eines hohen Tonus der autonomen Nerven betrachten.

Ich möchte die Besprechung der Erscheinungen am vegetativen Nervensystem nicht verlassen, ohne eines Befundes Erwähnung zu tun, welcher wahrscheinlich hierher gehört. In gemeinsamen Untersuchungen mit Newburgh und Nobel fanden wir, daß Zufuhr von Thyreoidin bei nicht diabetischen Individuen das Blutdruckgefälle vom Herzen zur Peripherie herabsetzt. Untersuchungen des Blutdrucks in der Brachialis mittelst des Apparates von Riva-Rocci ergab keine Veränderung, während die Untersuchung am Finger nach Gärtner in vielen Fällen ein deutliches Absinken des Blutdrucks zeigte. Bei den Diabetikern fanden wir aber nach Thyreoidingebrauch ein deutliches in manchen Fällen sogar ein beträchtliches Ansteigen des Blutdrucks mittels beider Methoden; dieser Anstieg überdauerte die Thyreoidinmedikation oft noch tagelang. Auch bei Fällen, die sich im aglykosurischen Zustand befanden, konnten wir dies beobachten. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß diese Blutdrucksteigerung durch abnorm starke Steigerung der Tätigkeit des chromaffinen Gewebes zustande kommt. Dann muß aber angenommen werden, daß beim Diabetes eine abnorme Erregbarkeit dieses Organs resp. der seine Tätigkeit regulierenden nervösen Zentren besteht.

Auf eine erhöhte Erregbarkeit vegetativer Nerven beim Diabetes mellitus deutet überdies auch der Erethysmus der Hautgefäße hin. Bekannt ist das gerötete Gesicht der Diabetiker, das den schweren Fällen ein so charakteristisches Aussehen verleiht. Beim Entblößen rötet sich oft die Haut bis weit auf den Rumpf herab. Auch besteht meist deutlicher Dermographismus. Bekanntlich ist die Haut der schweren Diabetiker infolge der hochgradigen Entwässerung des Organismus sehr trocken, doch kommt es nicht selten zu Schweißen, auch in Fällen, in denen sich keine Erscheinungen finden, die auf komplizierende Lungentuberkulose hindeuten.

Endlich möchte ich hier einer Gruppe von Diabetikern Erwähnung tun, bei denen Zustände der Übererregbarkeit und Übererregung des sympathischen Nervensystem stärker hervortreten. Es handelt sich meist um Diabetiker im mittleren Lebensalter, die sehr überarbeitet und in ihrem Beruf großen Aufregungen und Sorgen ausgesetzt sind; eventuell sind auch Traumen vorausgegangen. Psychische Erregungen machen sich hier besonders stark in der Beeinflussung der Glykosurie geltend. Der Blutdruck ist hier oft nicht unbeträchtlich erhöht, trotzdem finden sich nur vorübergehend Spuren von Eiweiß oder hie und da ganz vereinzelte Zylinder. Adrenalin wirkte in solchen Fällen bisher stets auch im aglykosurischen Stadium stark glykosurisch; die Loewische Reaktion fiel positiv aus. Man kann diesen Typus vielleicht als hypertonischen Diabetes bezeichnen.

Als Beispiel führe ich folgenden Fall an:

Beobachtung LXIX: G. K., 48 Jahre alt, Kondukteur. Eintritt in die I. med. Klinik am 6. Sept. 1912. Im Jahre 1904 erlitt der Patient einen Eisenbahnunfall. Er wurde dabei zu Boden geschleudert, der rechte Oberschenkel wurde gequetscht. Im Juli 1910 stürzte er von einem Wagen herab und hatte dabei das Gefühl einer inneren Zerreißung. Seither immer Druckschmerzhaftigkeit in dieser Gegend. Seither sehr nervös. Im Januar 1911 nicht zu löschender Durst, dabei eher Appetitabnahme. Die Haut wurde trocken, die Potentia coeundi nahm stark ab. Bei dem Kranken wurden beim Eintritt 3,7 % Zucker und eine deutlich positive Acetonreaktion gefunden. Die Zuckerausscheidung betrug dann weiterhin bei 75 g Semmel und einem Drittel Liter Rahm ca. 80 g D, die Acetonausscheidung ca 3 g. Durch Kohlehydratentziehung sank der Zucker rasch ab, eine eingeschaltete Haferkur brachte nur Spuren von Zucker, das Aceton verschwand. Die Toleranz stieg sehr rasch, so daß der Patient nach 6 Wochen schon 60 g Semmel, 30 g Reis und 60 g Kartoffel ohne Zuckerausscheidung vertrug.

Die Harnmenge war auch in der zuckerfreien Periode meist beträchtlich gesteigert. Es fanden sich meist Werte von ca. 2000. Im Anfang auch Werte zwischen 3000 und 4000. Das spezifische Gewicht war nur in den ersten Tagen erhöht. Dann sank es rasch auf ca. 1010 ab und zeigte später große Schwankungen, meist lag es tief, um oder unter 1010, stieg aber vorübergehend auch bis 1020 an.

Der Patient war sehr erregbar, die Patellarreflexe waren lebhaft, der Blutdruck war dauernd erhöht, schwankte nach Riva-Rocci gemessen zwischen 130 und 150. Die Arterie zeigte dementsprechend erhöhte Spannung, es bestanden keine Zeichen von Arteriosklerose. Die Herzdämpfung war in geringem Grade nach links verbreitert. Im Harn fanden sich auch bei wiederholter Untersuchung höchstens minimale Spuren von Eiweiß. Im Zentrifugat konnten keine Zylinder gefunden werden. Die Loewische Reaktion war positiv.

Im aglykosurischen Zustand wurde mehrfach ein Milligramm Adrenalin injiziert. Regelmäßig trat eine nicht unbeträchtliche Zuckerausscheidung, einmal bis zu 6 g, in den nächsten Stunden nach der Injektion auf. Einer von diesen Versuchen fiel in die Zeit, als die Toleranz des Patienten schon wesentlich gestiegen war. Ferner war auch die diuretische und besonders die Wirkung auf Herz und Gefäße stark ausgesprochen. In dem vorhin erwähnten Versuch stieg der Blutdruck bis 180 an.

Die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels (Dr. Bernstein) ergab immer normale CO_2-produktion, meist erhöhten O_2-Verbrauch. Zweimal wurde nach einer Adrenalininjektion der Gaswechsel untersucht. Beidemal stieg der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion stark an, der respiratorische Quotient wurde aber nicht beeinflußt. Ich führe folgenden Versuch als Beispiel an.

	CO_2	pro kg u. Min.	O_2	pro kg u. Min.	RQ
vorher	217,6	2,75	317,7	4,02	0,685
20' nach Injektion von 1 mg Adrenalin	250,0		372,5		0,671.

In diesem Versuch führte die Adrenalininjektion zu einer Ausscheidung von 6 g Zucker. Die Wirkung des Adrenalins war also in jeder Beziehung intensiv, nur die Erhöhung des respiratorischen Quotienten blieb aus.

Die Komplikationen beim Diabetes mellitus möchte ich hier nur ganz kurz erwähnen. Bei männlichen Diabetikern ist die Impotenz eines der häufigsten Symptome, nur ganz ausnahmsweise kommt gesteigerte Geschlechtslust vor. Bei den ersteren findet sich dann oft Atrophie der Hoden. Bei den diabetischen Frauen ist die Menstruation nur in sehr schweren Fällen gestört, hingegen ist die Konzeption selten. Eine Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere wird bei Männern nie beobachtet. Der schädigende Einfluß trifft also nur den generativen Anteil der Keimdrüsenfunktion. Auf die Vulnerabilität der Gewebe, das Ausfallen der Zähne, die Eiterungen, den diabetischen Star, die Furunkulose, das Xanthelasma, den Pruritus, die rheumatoiden Schmerzen, die Herabsetzung der Reflexe und die Hinterstrangdegenerationen sei hier nur kurz hingewiesen. Diese Symptome werden meist mit der dauernden Hyperglykämie in ursächlichen Zusammenhang gebracht, doch ist für viele derselben diese Deutung noch sehr unsicher. Dies gilt wohl auch für die prämature Arteriosklerose der Diabetiker mit ihrer Folgeerscheinung, der diabetischen Gangrän, die vielleicht die Folge der geschilderten hypertonischen Zustände ist.

Überblicken wir nun die Veränderungen, die sich im Stoffwechsel des genuinen Diabetes finden! Zuerst möchte ich nochmals darauf hinweisen, daß nach den bisherigen Untersuchungen sich für gewöhnlich weder eine Erhöhung der Eiweißzersetzung noch eine solche der Kalorienproduktion nachweisen läßt. Warum magert aber dann der schwere Diabetiker ab? Der Grund liegt offenbar in der Entwertung seiner Nahrung durch die Ausscheidung von Zucker und von Ketonkörpern. Dies gilt hauptsächlich für den polyphagen, irrationell ernährten schweren Diabetiker. Dieser magert trotz der reichlichen Nahrungszufuhr ab, weil ein großer Teil der Nahrung ungenutzt den Körper wieder verläßt. Bei einem solchen Individuum könnte die Kalorienproduktion höchstens durch die vermehrte Verdauungsarbeit etwas gesteigert sein und deshalb, weil er die großen Flüssigkeitsmengen, die er zu sich nimmt, auf Körpertemperatur erwärmen muß. Die Polyurie bedingt einen geringen Wärmeverlust. Dies ist aber eine ektogene Steigerung der Wärmeproduktion. Beim leichten und mittelschweren Diabetiker, der durch eine verhältnismäßig geringe Beschränkung der Kohlehydrat- und Eiweißzufuhr leicht zuckerfrei gemacht werden kann und dadurch seine Nahrung wieder voll verwertet, liegt kein Grund zur Abmagerung vor. Der schwere Diabetiker läßt sich nur durch starke Eiweiß- und Kohlehydratbeschränkung zuckerfrei machen. Auch dieser kann, wie schon Weintraud gezeigt hat, bei dieser knappen Kost lange Zeit im Körpergewicht erhalten werden, ja es scheint, daß er sich durch die chronische Unterernährung auf einen niedrigeren Bedarf an Kalorien einstellen kann, wie man dies auch bei chronisch unterernährten nichtdiabetischen Individuen beobachtet. In noch weiter vorgeschrittenen Stadien der Krankheit reicht aber auch die knappe Kost nicht mehr hin, um Zuckerfreiheit zu erzielen; ja in sehr schweren Fällen ist es oft gar nicht mehr möglich, die Glykosurie auf ein geringes Maß zu beschränken, da jetzt infolge der starken Ketonkörperbildung unbedingt Kohlehydrate gereicht werden müssen. Daß in solchen Fällen Kohlehydrate imstande sind, die Ketonkörperbildung wenigstens einigermaßen einzuschränken, deutet darauf hin, daß doch ein Teil des zugeführten Kohlehydrats über die Glykogenstufe geht, wenn sich dies auch im Respirationsversuch wahrscheinlich infolge der raschen Wiedereinschmelzung nicht mit Sicherheit nachweisen läßt. Der deutlichste Effekt läßt sich in solchen Fällen bei ausschließlicher Darreichung von Kohlehydraten besonders von Hafermehl erzielen (v. Noorden), vielleicht deshalb, weil gleichzeitig zugeführtes Eiweiß die Wiedereinschmelzung des gebildeten Glykogens begünstigt. In solchen Fällen sehen wir dann auch das Körpergewicht rasch ansteigen, eine Erscheinung, die durch die Wasseranreicherung allein sicher nicht erklärt werden kann. In den ganz weit vorgeschrittenen Fällen nützen auch solche Kohlehydratkuren bekanntlich oft nichts mehr. Der schwere Diabetiker magert daher ab und büßt von seinem Eiweißbestand ein, weil er nur bei äußerst knapper Kost zucker- und ketonkörperfrei gehalten werden kann; sobald aber die Kost abundanter wird, steigen Zucker- und Ketonkörperausscheidung rasch an, wodurch die Nahrung entwertet wird. Daß sich einer Mästung des schweren Diabetikers große Schwierigkeiten entgegenstellen, ist ohne weiteres verständlich, da bekanntlich eine Mästung nur bei gleichzeitiger reichlicher Assimilation von Kohlehydraten möglich ist.

Es scheint mir vieles dafür zu sprechen, daß sich die beim genuinen Diabetes mellitus vorliegende Stoffwechselstörung aus zwei verschiedenen Faktoren zusammensetzt. Der eine Faktor besteht in einer Störung im Anabolismus. Diese Störung im Aufbau des Glykogens tritt gewöhnlich zuerst in die Erscheinung. Der alimentäre Einfluß ist hier dominierend. Nur bei Überlastung der Kohlehydratassimilation wird die Störung in den Anfangsstadien manifest. Wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß die Störung der Glykogenese

sowohl Leber wie Muskeln betrifft und daß Verbrennung von Kohlehydrat in den Muskeln nur nach vorausgehender Assimilation möglich ist, so kann man in diesem Sinne auch von einer Störung der Zuckerverbrennung sprechen. Infolge der verminderten Glykogenbildung kommt es allmählich zu einem fehlerhaften Abbau von Eiweiß und Fett, zur Bildung von Ketonkörpern.

Der andere Faktor besteht in einer Störung im Katabolismus. Am deutlichsten tritt dies hervor, wenn trotz Ausschaltung alimentärer Einflüsse dauernd Zucker aus Eiweiß- und Fettsubstanzen gebildet und ausgeschieden wird (gesteigerte Zuckerproduktion). Diese Steigerung des Katabolismus muß daher als eine endogene angesehen werden; sie führt, wenn der Ausfall durch Nahrungszufuhr nicht mehr gedeckt werden kann, zu einer Einschmelzung von Eiweiß- und Fettsubstanz. Wir können daher beim schweren Diabetiker wohl von einem gesteigerten Umsatz sprechen, gleichgültig ob sich dieser aus der Entwertung von im Überschuß zugeführter Nahrung oder aus der Einschmelzung von Körpersubstanz herleitet. Dieser vermehrte Umsatz kommt aber im Respirationsversuch nur durch vermehrten Sauerstoffbedarf, nicht durch gesteigerte Kohlensäure- resp. Wärmeproduktion zum Ausdruck.

Die beiden Störungen zeigen eine gewisse Unabhängigkeit von einander; in den Anfangsstadien des genuinen Diabetes pflegt die Störung im Anabolismus jedenfalls viel stärker hervorzutreten, worauf schon das Vorherrschen des alimentären Faktors hindeutet. Es gibt aber auch Fälle, bei denen schon im Anfang der katabolische Faktor stärker hervortritt (neurogener Diabetes). In den späteren Stadien sind immer beide Faktoren gleichzeitig vorhanden, wenn auch nicht immer gleich stark betont.

Wenn wir nun nochmals auf die Stoffwechselveränderungen, die den Diabetes nach Pankreasexstirpation charakterisieren, zurückblicken und diese mit denen des genuinen menschlichen Diabetes vergleichen, so läßt sich ein bedeutender Unterschied unschwer erkennen; beiden ist in voll entwickelten Fällen sowohl die anabolische wie die katabolische Störung gemeinsam. Sie unterscheiden sich aber durch das Verhalten des Eiweißumsatzes und der Kalorienproduktion. Beim pankreasdiabetischen Hund ist die Eiweißzersetzung und die Kalorienproduktion hochgradig gesteigert, beim genuinen menschlichen Diabetes sind beide nicht wesentlich verändert. Bevor wir diesen fundamentalen Unterschied diskutieren, muß ich erst die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung beim genuinen Diabetes besprechen.

Pathologische Anatomie des Diabetes mellitus.

Bouchardat hat zuerst 1845 die Ansicht ausgesprochen, daß der Diabetes mellitus durch eine Erkrankung des Pankreas zustande komme, allerdings sah sich schon Bouchardat zu der Annahme genötigt, daß unter Umständen nur eine funktionelle Störung vorliegen könne, da er in manchen Fällen von Diabetes mellitus das Pankreas normal fand. Nach Bouchardat haben Lapierre, Frerichs, Cantani, Seegen, Lanceraux bei den Autopsien von Diabetikern die Aufmerksamkeit auf das Pankreas gerichtet und gefunden, daß neben Fällen mit verschiedenartigen pathologischen Veränderungen des Pankreas auch solche von diabète maigre vorkommen, bei welchen das Pankreas anscheinend normal war.

1891 beschrieben Lemoine und Launois Sklerose der Blut- und Lymphgefäße des Pankreas beim Diabetes. 1893 hat Laguesse zuerst die Ansicht ausgesprochen, daß die Langerhansschen Inseln bei Diabetes mellitus erkrankt seien. 1894 beschrieb v. Hansemann eine spezifische Atrophie des Drüsen-

parenchyms bei Diabetes mellitus, einhergehend mit Bindegewebsvermehrung um die Acini, welche er infolge der Ähnlichkeit mit der Granularatrophie der Niere als Granularatrophie des Pankreas bezeichnete. In einer späteren Arbeit berichtet v. Hansemann über Untersuchungen an 34 Fällen von Diabetes mellitus. In der Mehrzahl derselben fand sich diese Granularatrophie, in 6 Fällen fand sich hyaline Degeneration zahlreicher Inseln, der aber v. Hansemann keine große Bedeutung zumißt. Dieckhoff untersuchte speziell die Inseln und fand unter 7 Fällen 3 mal Verminderung der Inselzahl, 1 mal Schwund der Inseln, 1 mal das Inselgewebe qualitativ verändert, 2 mal keine Veränderungen der Inseln. Auch das Drüsenparenchym zeigte nach Dieckhoff meist Veränderungen. 1898 berichtet Schlesinger zuerst, daß er in Fällen ohne Diabetes, in denen das Pankreasgewebe sonst schwer erkrankt war, die Inseln auffallend gut erhalten gefunden habe. In mehreren interessanten Studien vertritt Opie die Ansicht, daß die Erkrankung der Langerhansschen Inseln die Ursache der Diabetes sei.

Opie unterscheidet 2 Typen der chronischen Entzündung des Pankreas: eine interlobäre Pankreatitis (21 Fälle), hervorgerufen durch Verstopfung des Ausführungsganges durch Pankreas- oder Gallensteine oder durch Kompression desselben durch Tumoren oder im Anschluß an akute Entzündung des Pankreas durch Infektion vom Darm aus oder durch generalisierte Tuberkulose oder in Begleitung der atrophischen Leberzirrhose. Hier seien die Inseln nur wenig und zwar nur dann verändert, wenn die Zirrhose sehr hochgradig ist. Hingegen finde man bei der interacinösen Pankreatitis die Inseln meist mitbefallen und bei starker Veränderung derselben meist auch Diabetes. Opie beschreibt unter den hier beobachteten Fällen auch einen Fall von generalisierter hyaliner Degeneration der Langerhansschen Inseln. Ssobolew, auf dessen experimentelle Studien ich schon früher eingegangen bin, beschrieb Veränderungen des Pankreas ohne Diabetes, in welchen das Drüsenparenchym zum Teil hochgradig verändert war, während sich die Inseln als viel widerstandsfähiger erwiesen. Beim primären oder metastatischen Pankreaskrebs finden sich die Inseln oft mitten im Tumorgewebe noch erhalten, nur in einem Fall von knotiger Tuberkulose des Pankreas fanden sich Spuren von Zucker, hier war aber auch eine ausgedehnte Schwartenbildung vorhanden. In 16 Fällen von Diabetes fand er hingegen meist Schwund der Inseln oder Abnahme ihrer Zahl oder Degenerationserscheinungen. Er kommt zu dem Schluß, daß sich beim Diabetes die Inseln am wenigsten widerstandsfähig erweisen. Als Gegner der Inseltheorie traten Gutmann, Karakascheff, Herxheimer u. a. auf. Herxheimer fand in der Überzahl seiner Fälle die v. Hansemannsche Granularatrophie, daneben in 5 Fällen Veränderungen mit starkem Hervortreten regeneratorischer Neubildung von Ausführungsgängen, er bezeichnet diese Form wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Leberzirrhose als Pankreaszirrhose. Die Veränderungen an den Inseln, die er fand, hielt er nicht für bedeutungsvoll. Auch Schmidt verhielt sich skeptisch. Diese Autoren wiesen darauf hin, daß auch das Drüsenparenchym beim Diabetes sehr hochgradig verändert sein könne, daß die Inseln durchaus nicht isoliert erkrankt sein müssen; in manchen Fällen seien die Inseln sogar auffallend gut erhalten oder zeigen deutliche Regenerationserscheinungen, in manchen Fällen können die Inseln auch vollständig normal erscheinen. Karakascheff vertritt dabei, wie schon früher erwähnt, die Ansicht, daß die Inseln nur Reservematerial darstellen und unter Umständen Drüsenparenchym neu bilden können, während Gutmann eine Neubildung von Inseln aus Drüsenparenchym annimmt. Mac Callum beschrieb einen Fall von kindlichem Diabetes, bei welchem die Inseln eine hochgradige Hypertrophie aufwiesen. Vor Erscheinen eines Teils der sich gegen die Inseltheorie richtenden Arbeiten hatte Sauerbeck in einem Referat

und in einer monographischen Arbeit die Frage behandelt. Sauerbeck stellte 157 Fälle mit Diabetes aus der Literatur zusammen. In 40 % waren die Inseln normal gefunden worden, davon waren 26 Fälle mit Veränderungen des Drüsenparenchyms. In 117 Fälle waren Veränderungen der Inseln vermerkt. Davon sollen in 7 Fällen die Inseln überhaupt nicht gefunden worden sein, sondern ev. nur Narben sich vorgefunden haben. In weiteren 12 Fällen waren die Inseln an Zahl vermindert, dabei das Drüsenparenchym oft teilweise atrophisch. In 98 Fällen waren die Inseln qualitativ verändert, es fanden sich Blutungen, einfache Atrophie, hyaline oder fettige oder hydropische Degeneration, Sklerose oder akute oder chronische entzündliche Veränderungen. In 17 eigenen Fällen von Diabetes mellitus fand Sauerbeck meist Veränderungen des Drüsenparenchyms mit denen der Inseln parallel gehend und zwar meist so, daß bei den schwereren Fällen von Diabetes mellitus auch deutlichere Veränderungen der Inseln vorhanden waren. Nur in einem Fall waren die Inseln vorwiegend erkrankt. Sauerbeck schließt sich mehr der Inseltheorie an, er glaubt, daß der Diabetes nicht vom Parenchym ausgehen könne, da in Fällen von schweren Veränderungen des Parenchyms der Diabetes vollständig ausbleiben könne.

Die neuere Zeit brachte eine Reihe wichtiger Arbeiten über diesen Gegenstand. v. Halasz untersuchte 29 Fälle von Diabetes mellitus. Er fand 8mal 90—95 % der Inseln normal, 6mal fanden sich in 60—90 %, 7mal in 30—40 % Veränderungen in den Inseln, die in Blutungen, Sklerose, Atrophie, hyaliner Degeneration und in Atherom der Gefäße bestanden. Regenerationserscheinungen fanden sich nur 2mal. Veränderungen des Parenchyms fand von Halasz hauptsächlich bei älteren Diabetikern, das Gewicht des Pankreas war meist, oft sogar bedeutend verringert. v. Halasz kommt zu dem Schluß, daß nicht jeder Diabetes ein Pankreasdiabetes sei. Heiberg untersuchte 6 Fälle von Diabetes mellitus und fand die Inseln entweder qualitativ verändert oder an Zahl stark verringert. Den Inseldefekt erklärt Heiberg durch Zugrundegehen von Inseln infolge entzündlicher Vorgänge, wobei sich Residuen der Entzündung nicht immer vorfinden müßten. In einem Falle wiesen die Inseln teilweise jene Rundzelleninfiltrate auf, welche M. B. Schmidt, Halasz und Cecil Russel beschrieben haben. Daneben fanden sich auch in diesem Falle Inseln mit nekrotischen Zellen ohne Infiltration; Heiberg faßt diese Alterationen als spätere Stadien der entzündlichen Vorgänge auf.

In einer neueren Publikation, in der Heiberg Untersuchungen des Pankreas von zwei diabetischen Kindern mitteilt, betont dieser Autor nochmals, daß das Quantum der Inseln ebenso wie das Quale berücksichtigt werden müsse. Saltykow untersuchte 21 Fälle mit pathologisch verändertem Pankreas ohne Diabetes. Davon waren in 4 Fällen die Inseln unbedeutend alteriert, sonst waren sie gut erhalten. In manchen Fällen, besonders bei Sklerose und diffus karzinomatöser Infiltration des Pankreas waren die Inseln sogar ausschließlich erhalten. In 9 Fällen von Diabetes fand Saltykow immer Veränderungen in den Inseln. Unter diesen fand sich auch ein Fall von isolierter hyaliner Degeneration des Inselapparates mit Diabetes, wie er schon von Opie, Wright und Joslin u. a. beschrieben worden war.

Eine weitgehende Bestätigung der Opieschen Befunde brachte Cecil Russel; er fand unter 90 Fällen von Diabetes 7mal Veränderungen des Pankreas und unter diesen regelmäßig Veränderungen der Inseln, wie Sklerose, hyaline Degeneration, leukocytäre Infiltration. In 76 Fällen fand sich Fibrosis. in 27 Fällen hyaline Degeneration etc. In 12 Fällen betraf die Veränderung ausschließlich die Inseln, unter den Fällen ohne qualitative Veränderung des Pankreas fand sich auffallende Kleinheit des Organs oder geringe Zahl der Inseln.

Am eingehendsten ist die Frage von Weichselbaum studiert worden.

Weichselbaum hatte schon früher mit Stangl über 33 Fälle von Diabetes mellitus berichtet, bei denen auffallende Veränderungen der Inseln, aber keine wesentlichen Veränderungen des Parenchyms gefunden worden waren. Die neueste Mitteilung Weichselbaums stützt sich im ganzen auf 183 Fälle von Diabetes mellitus. Die Zahl der Kontrolluntersuchungen an Bauchspeicheldrüsen von Nichtdiabetikern ist noch größer. Makroskopisch zeigten die Bauchspeicheldrüsen der Diabetiker oft bedeutende Atrophie und Volumsabnahme und fettige Infiltration, oft war aber das Pankreas makroskopisch völlig normal. Mikroskopisch fanden sich konstant Veränderungen an den Inseln. Neben Verminderung der Inselzahl und Abnahme des Umfanges (Neumann) beschreibt Weichselbaum eine hydropische Degeneration der Inselzellen; das Protoplasma der Zellen verliert bei derselben seine Struktur, wird durchsichtig, weist charakteristische körnige Einschlüsse auf und ist ev. auch stark verschmälert (Übergang in Atrophie). Diese hydropische Degeneration fand sich in 53 % der Fälle und zwar fast ausschließlich bei jüngeren Individuen. In 43 % der Fälle, meist bei Personen über 50 Jahre, fand Weichselbaum Sklerose der Inseln, Vermehrung des Bindegewebes um und in den Inseln, dabei meist auch inter- und intralobär. Dabei fand sich fast immer Sklerose der Arterien. In 28 % der Fälle fand sich endlich hyaline Degeneration der Inselzellen gleichzeitig mit der eben beschriebenen Sklerose. Regenerationserscheinungen an den Inseln fanden sich hauptsächlich im Kopf des Pankreas, und zwar bei jugendlichen Individuen. Hypertrophie der Inseln fand sich nur in einigen Fällen von Inselsklerose. Während also der Inselapparat regelmäßig Veränderungen zeigte, so fand sich hochgradige Degeneration des Drüsenparenchyms nur bei Verschluß des Ductus pankreaticus oder bei Karzinom des Pankreas. In den Kontrolluntersuchungen an Bauchspeicheldrüsen nichtdiabetischer Individuen wurden die eben beschriebenen Veränderungen der Inseln fast stets vermißt, hingegen fand sich oft hochgradige Atrophie des Drüsenparenchyms, wodurch das Gewicht des Pankreas stark verringert werden kann, bei chronischer Tuberkulose sogar bis auf 20 g. Weichselbaum betont, daß beim Diabetes mellitus das Verhältnis von Regeneration und Untergang der Inseln und nicht nur die Beschaffenheit, sondern auch die Zahl derselben berücksichtigt werden müsse.

Auf Grund seiner Untersuchungen unterscheidet Weichselbaum vom pathologisch-anatomischen Standpunkt 3 Formen des menschlichen Diabetes: eine jugendliche Form, den eigentlichen diabète maigre, bei dem sich die hydropische Inseldegeneration findet; diese ist hereditär und soll auf angeborener Schwäche oder auf Bildungsfehlern des Inselapparates beruhen. Ferner die auf chronischer interstitieller Pankreatitis beruhende Form, die in den höheren Lebensaltern vorkommt und häufig mit Lipomatose des Pankreas und allgemeiner Adipositas einhergeht (diabète gras). Diese Form ist also lipogen oder beruht auf einem chronischen Katarrh der Ausführungsgänge, auf chronischem Alkoholismus und ist dann oft mit Leberzirrhose kompliziert. Endlich die dritte Form, die auf hyaliner Inseldegeneration beruhend ebenfalls in höheren Lebensaltern vorkommt, wahrscheinlich nur eine Unterform der zweiten ist und gewöhnlich mit Sklerose der Arterien einhergeht.

Ich habe die zahlreichen Arbeiten, die über die pathologische Anatomie des Pankreas beim „genuinen Diabetes" vorliegen, ziemlich ausführlich wiedergegeben und mich dabei absichtlich ziemlich genau an den Wortlaut der einzelnen Autoren gehalten, weil mir schien, daß ein näheres Eingehen auf die Entwicklung der Frage ihre Beantwortung wesentlich erleichtert. Überblicken wir nun nochmals das ganze angeführte Material, so geht daraus hervor, daß mit zunehmender Genauigkeit der mikroskopischen Untersuchung auch die Befunde von pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Inseln wesentlich häufiger geworden

sind, so daß die neueren Autoren fast alle zu den Vertretern der Inseltheorie gehören. Ferner ist ohne weiteres klar, daß die beim sog. genuinen Diabetes mellitus gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht einheitlicher Natur sind, eine Auffassung, die in den größeren und gründlicheren der angeführten Arbeiten durchwegs vertreten wird. Eine große Gruppe läßt sich heute schon ziemlich scharf charakterisieren, wenn auch die Benennungen der einzelnen Autoren verschiedene sind. Es ist die im höheren Lebensalter auftretende Form der interacinösen Pankreatitis, die v. Hansemann als Granularatrophie des Pankreas, Opie als interacinöse Sklerose, Lepine resp. Lemoine und Launois als sclérose periacineuse bezeichnet und Weichselbaum als auf interstitieller Pankreatitis beruhend auffaßt. Die Ursachen derselben sind wahrscheinlich sehr verschieden. Zum Teil sind es sklerotische Veränderungen ähnlich denen der Leberzirrhose oft mit Leberzirrhose gemeinsam vorkommend und gleich ihr auf Alkoholismus beruhend. Häufig ist wohl hochgradige Arteriosklerose der Pankreasgefäße schuld, in anderen Fällen dürfte ein aufsteigender Katarrh des Gangsystems die Ursache sein. Letztere Fälle gehen wohl ohne scharfe Grenze in jene große Gruppe von höhergradigen Pankreasatrophien über, die wir früher bei den grobanatomischen Störungen des Pankreas besprochen haben. Bei allen diesen Fällen finden sich mehr oder weniger ausgesprochene Veränderungen der Drüsenacini neben Veränderungen des Inselapparates, bei den sich von Katarrhen des Ausführungsgangsystems herleitenden Fällen wohl nur, wenn der Prozeß weiter vorgeschritten ist. Daß es bei diesen Fällen nicht zu Resorptionsstörungen kommt, ist verständlich, da sich immer noch genügend funktionierendes Drüsenparenchym findet und da zu erwarten ist, daß nur bei hochgradiger Verminderung der Saftproduktion solche Störungen manifest werden. Die Beurteilung, ob die bei dieser Form zu beobachtenden Veränderungen des Inselapparates ausreichen, um die Störung im Kohlehydrat-Stoffwechsel zu erklären, ist sicher oft sehr schwer und wird durch das dabei häufig zu beobachtende Auftreten regeneratorischer Erscheinungen an den Inseln noch kompliziert. Es ist wohl sehr fraglich, ob derartige neugebildete Inseln die gleiche Funktionstüchtigkeit haben. Sehen wir doch auch bei manchen Formen der Leberzirrhose oft stark entwickelte und weit verbreitete Regeneration des Lebergewebes und doch finden wir auch in solchen Formen Ausfallserscheinungen der Leberfunktion. Auch das Vorkommen einzelner hypertrophischer Inseln und adenomartiger Wucherungen der Inseln läßt einen sicheren Schluß auf die Funktion des ganzen Inselapparates nicht zu. Ebensowenig spricht, wie Saltykow hervorhebt, der Befund von teilweise normalen Inseln gegen die Inseltheorie, da wir auch z. B. bei der Nephritis oft noch größere Mengen mikroskopisch normalen Parenchyms finden, ohne in solchen Fällen Zweifel an der Insuffizienz der Nieren zu hegen. Daß sich in dieser Gruppe auch Fälle finden, bei denen der Inselapparat verhältnismäßig stärker Schaden gelitten hat, darf nicht wundernehmen. Weichselbaum hebt hervor, daß die Fälle mit isolierter hyaliner Sklerose des Inselapparates sehr wahrscheinlich nur eine Unterform dieser Gruppe darstellen; auch hier findet sich häufig Sklerose der Pankreasgefäße; doch scheint es mir wohl möglich, daß bei diesen Fällen von isolierter Sklerose des Inselapparates eine gewisse Minderwertigkeit in der Anlage des Inselapparates zum Ausdruck kommt, die allerdings erst durch das Hinzutreten anderweitiger Schädigungen manifest wird.

Für die Beurteilung der Rolle, welche das Pankreas in der Pathogenese des Diabetes mellitus spielt, ist zweifellos die zweite große Gruppe bedeutungsvoller, welche den jugendlichen schweren Diabetes betrifft. Am wichtigsten sind für uns jene Fälle, bei welchen der Diabetes im jugendlichen Alter einsetzt und, unaufhaltsam fortschreitend, zum tödlichen Koma führt. Es sind dies jene

Fälle, bei welchen der pathologisch-anatomische Befund bisher so häufig unbefriedigend war. Die Monographien des Diabetes Naunyn und von Noorden heben ebenfalls hervor, daß ihnen in ihrer reichen Erfahrung zahlreiche Fälle begegnet sind, bei denen auch die sorgfältige mikroskopische Untersuchung des pathologischen Anatomen nichts Sicheres hat nachweisen können. Bei einem Teil dieser Fälle hat die Inselzählung bemerkenswerte Aufschlüsse gegeben. Es ließ sich nachweisen, daß die Zahl der Inseln und auch ihre Größe stark vermindert war, ja es liegen Angaben vor, daß die Inseln völlig fehlten. Die Annahme Heibergs, daß in solchen Fällen der Inseldefekt auf eine vorausgegangene Entzündung mit Bildung kaum wahrnehmbarer Narben zurückzuführen sei, hat vieles für sich. Bei manchen Fällen von jugendlichem schwerem Diabetes ist aber die Zahl und Größe der Inseln nur unbedeutend oder vielleicht auch gar nicht vermindert. In diesen Fällen findet Weichselbaum konstant die hydropische Degeneration. Diese Angabe Weichselbaums ist bisher noch nicht von allen pathologischen Anatomen anerkannt. Wenn sich aber die hydropische Degeneration in solchen Fällen als konstant erweisen sollte, so muß man sich wohl noch die Frage vorlegen, ob diese Veränderungen nicht sekundärer Natur sind, hervorgerufen durch die lange Dauer der Hyperglykämie und Acidose und ob diese verhältnismäßig geringfügigen Veränderungen zur Erklärung des hochgradigen Funktionsausfalles ausreichen. Diese Form des Diabetes geht ja immer mit hochgradiger Zuckerausscheidung einher. In der Mehrzahl der Fälle findet sich in den späteren Stadien eine Intensität der Glykosurie, die der bei pankreaslosen Hunden mindestens gleichkommt, sie in den meisten Fällen sogar beträchtlich übertrifft. Im großen ganzen wird man zwar kaum fehlgehen, wenn man in solchen Fällen immer eine Mitbeteiligung des Pankreas annimmt. Das in der Pathologie dieser Form des Diabetes so stark hervortretende hereditäre Element weist auf eine Schwäche in der Anlage des Inselapparates hin, infolge deren er für irgend welche toxische oder infektiöse Noxen einen Locus resistentiae minoris darstellt. Trotz alledem kommen wir aber über die Inkongruenz des pathologisch-anatomischen Befundes und der Intensität der Stoffwechselstörung nicht hinaus und müssen uns die Frage vorlegen, ob nicht bei dieser Form, ja vielleicht bei den meisten Fällen des schweren menschlichen Diabetes neben der Insuffizienz des Pankreas noch eine andere Störung, die wir im wesentlichen als in einer auf nervöser Basis beruhenden Steigerung der Zuckerproduktion zu erblicken hätten, zur Erklärung herangezogen werden müsse.

Bevor wir an diese Frage herantreten, ist es notwendig, jene Fälle von Glykosurie resp. Diabetes genauer zu betrachten, bei welchen die klinische Beobachtung oder die pathologische Anatomie auf eine hervorragende Beteiligung des Nervensystems am Zustandekommen der diabetischen Stoffwechselstörung hinweisen.

Die Frage, ob man berechtigt ist, eine „nervöse Form“ des Diabetes anzunehmen, ist seit langem lebhaft diskutiert worden. Die Entdeckung der Piqûre fiel vor die des Diabetes nach Pankreasexstirpation. Seitdem durch die Entdeckung des Pankreasdiabetes die allgemeine Aufmerksamkeit sich dem Pankreas zuwandte, ist das Interesse am nervösen Diabetes stark zurückgetreten. Der größere Teil der klinischen Beobachtungen von „nervösem“ Diabetes stammt aus früherer Zeit, wodurch die kritische Betrachtung nicht wenig erschwert wird.

Ich will zuerst von den vorliegenden Beobachtungen diejenigen, welche mir am wichtigsten scheinen, herausgreifen und genauer anführen.

Bei Hirnhämorrhagien und Encephalomalazien tritt nicht selten Glykosurie auf. Dies wurde zuerst von Leudet beschrieben. Es kann sich

sowohl um akute Hämorrhagien als auch um chronische Encephalomalazien handeln. Einen Fall letzterer Art beschreibt Naunyn, bei welchem sich der Diabetes allmählich während der langsam fortschreitenden Encephalomalazie entwickelte. Meist besteht neben der Glykosurie Polyurie, ev. auch Albuminurie. Fälle ersterer Art wurden von Dutrait, Frerichs u. a. mitgeteilt. Der Sitz der Hämorrhagie resp. Malacie in solchen mit Glykosurie einhergehenden Fällen ist meist der Pons oder seine Umgebung. Besonders erwähnenswert ist der Fall von Reinhold. Bei einer 63½jährigen Frau mit Melancholie entwickelte sich 10 Tag vor dem Tode starkes Ödem der Füße und starke Glykosurie. Die Sektion ergab eine Blutung am Boden des vierten Ventrikels (Serienschnitte), leichten Hydrocephalus und starke Hyperämie der Leber. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß auch bei Hämorrhagie in weiter abliegenden Hirnbezirken bisweilen Glykosurie beobachtet wird, ferner daß auch Fälle vorkommen, bei denen trotz Hämorrhagie in der Ponsgegend keine Glykosurie beobachtet wird. Ein solcher Fall wurde z. B. von Lemcke mitgeteilt. Bei diesem Fall trat enorme Erniedrigung der Körpertemperatur bis auf 23° C ein. Es fand sich weder Glykosurie noch Albuminurie. Die Sektion ergab einen frischen Blutungsherd unterhalb des Bodens des vierten Ventrikels.

Sehr bemerkenswert ist, daß H. Strauß in Fällen mit frischem apoplektischen Insult bei der Prüfung auf alimentäre Glykosurie dieselbe mehrere Male unmittelbar nach dem Insult positiv, später aber negativ fand. In diese Kategorie gehören auch die Fälle von Hirnhämorrhagie nach Kopftrauma. Den ersten Fall beschrieb Claude Bernard (Physiol. expérim. Tom. I, 1855). Glykosurie und Wunde heilten gleichzeitig.

Hierher gehört auch der Fall von Drummond. Ein 76jähriger Mann erhielt einen Schlag auf den Kopf. Seither zunehmende Schwäche, Durst und Glykosurie. Tod im Koma. Bei der Sektion fand sich außer Erweiterung der Seitenventrikel und des Aquaeductus Sylvii ein kleiner Bluterguß am Boden des vierten Ventrikels.

Ich erwähne ferner den Fall von Kämnitz. Ein 17jähriges bisher völlig gesundes Mädchen gerät mit dem Kopf in eine Schermaschine. Bewußtlosigkeit, später Erbrechen, dann Schwindel und reichliche Blutung aus der Nase resp. Herabfließen von Blut längs der hinteren Rachenwand lassen mit Sicherheit eine Schädelbasisfraktur annehmen. Die Temperatur betrug zuerst 35° C. Nach 2 Tagen wird eine Abducenslähmung deutlich. Eine Woche nach dem Trauma tritt vermehrter Durst, Polyurie und Glykosurie (ca. 1 % Zucker) auf. Der Zuckergehalt steigt allmählich auf 2,3 %. Es besteht jetzt exzessive Polyurie. Ca. 3 Wochen nach dem Trauma ist der somnolente Zustand verschwunden, die Diplopie besteht weiter, auch hat sich allmählich eine einseitige Hypoglossuslähmung entwickelt. Der Zucker sinkt in weiteren 4 Wochen bei ausschließlicher Fleischkost auf 1 % ab, hingegen läßt die Polyurie nur wenig nach. 2 Monate nach dem Trauma sind nur noch Spuren von Zucker vorhanden, 1 Monat nachher ist der Harn trotz reichlicher Ernährung völlig zuckerfrei, es besteht immer noch eine Diurese von 4—6 l, mit einem spezifischen Gewicht von 1005. Über das weitere Schicksal ist leider nichts vermerkt. Die Annahme einer Blutung in die Medulla oblongata, die sich wahrscheinlich eine Zeit nach dem Trauma noch verstärkte, ist in diesem Fall sehr wahrscheinlich.

Ganz ähnlich ist der Fall von Plagge. Ein 16jähriger Knabe erlitt eine Kopfverletzung, nach der sich Amblyopie und starke Glykosurie einstellte. Die Glykosurie verschwand nach 2—3 Wochen, die Polyurie blieb noch 2 bis 3 Monate bestehen.

Ferner möchte ich noch die Fälle von Loeb erwähnen. Im ersten Fall (Ponsblutung mit Durchbruch in den 4. Ventrikel und mit allgemeiner Arterio-

sklerose) fand sich im Harn Zucker und Eiweiß. Der Harn war vorher untersucht und zuckerfrei gefunden worden. Im zweiten Fall trat nach einer Apoplexie (wahrscheinlich kleine Ponsblutung) Zucker und Albumen im Harn auf. Alle Erscheinungen verschwanden später spurlos. Loeb faßt auch die Albuminurie als zentral bedingt auf.

Neben den Hämorrhagien sind es hauptsächlich die Tumoren und Abszesse in dieser Gegend, welche zur Glykosurie führen können. Viel zitiert wird der Fall von Iwan Michael. Bei einem 25 jährigen Mann trat mit zunehmender Schwäche und quälenden Kopfschmerzen Polyurie, Polydipsie und Glykosurie auf. Die Harnmenge betrug über 6100, die Zuckerausscheidung bis 25 g. Der Tod erfolgte später im Koma. Die Sektion ergab einen Cysticercus racemosus am Boden des vierten Ventrikels. Hingegen berichtet Stieda von einem Fall von Cysticercus racemosus des vierten Ventrikels, welcher trotz starker Veränderungen am Ventrikelboden keine Glykosurie hervorrief.

Von sonstigen mit Glykosurie einhergehenden Veränderungen des Ventrikelbodens sind beobachtet: Tuberkel (de Jonge), Sklerosen, Abszesse und Tumoren, besonders Gliome. Diese Veränderungen können auch in der Nähe des Kleinhirns sitzen. Das erste Gliom wurde von Nevrat-Perrotton mitgeteilt; weitere Fälle sind von Reimer, Catola u. a. beschrieben. Besonders bemerkenswert ist der Fall von van Ordt. Es handelte sich um ein 8½ jähriges Mädchen, bei welchem im Beginn der Erkrankung sicher kein Zucker im Harn vorhanden war. Mit dem Stärkerwerden der Tumorsymptome wurde zuerst die Prüfung auf alimentäre Glykosurie positiv, dann traten 3,2 % Zucker im Harn auf, bei Einschränkung der Kohlehydrate in der Kost verschwand der Zucker zunächst, später fand sich aber auch bei strenger Diät ½ % Zucker. Die Autopsie ergab neben mehreren Miliartuberkeln am Boden des 4. Ventrikels eine Geschwulst im Gebiet der hinteren Vierhügel, der Hirnschenkel und der Brückenhaube, die auch auf den Boden des 4. Ventrikels übergriff. Dies kann nach der Schätzung des Autors erst im Verlauf der letzten Wochen stattgefunden haben. Das Pankreas wurde normal gefunden. Nach der Statistik van Ordts wurde bisher Glykosurie gefunden bei

Großhirntumoren	1 mal
Kleinhirntumoren	1 „
Stammganglientumoren	—
Sehhügeltumoren	3 „
Vierhügeltumoren	3 „
Dorsalen Brückentumoren	5 „
Basalen Brückentumoren	—
Tumoren am Boden des 4. Ventrikels .	18 „

Nimmt man nur jene Fälle, bei denen der Boden des 4. Ventrikels in größerem oder geringerem Umfang zerstört war, so ergibt sich, daß 70 % aller dieser Fälle mit Glykosurie einhergehen. Die Prüfung auf alimentäre Glykosurie ergab bei Tumoren des Schädelinnern unter 11 Fällen 5 mal, bei andern Hirnkrankheiten unter 16 Fällen 3 mal (darunter 1 Fall mit Lues) ein positives Resultat. Erwähnenswert ist ferner, daß Kleinhirnabszesse sehr häufig zu Temperatursteigerung und Glykosurie führen (Hammond).

Ich glaube, daß unter den angeführten und auch sonst unter den zahlreichen analogen Fällen solche sind, die allen Anforderungen entsprechen, welche man an einen nervös bedingten Diabetes stellen kann. Naunyn sagt zwar, daß er viele Fälle von Apoplexie mit Glykosurie gesehen habe, daß aber bei keinem mit Sicherheit hätte ausgeschlossen werden können, daß nicht vorher ein leichter Diabetes bestanden habe. Es muß ferner ohne weiteres zugegeben werden,

daß genaue Untersuchungen des Pankreas speziell mit Berücksichtigung des Inselapparates kaum vorliegen. Man kann sich aber nur schwer vorstellen, wie bei Individuen mit vorher völlig normalem Zuckerstoffwechsel und speziell bei den jugendlichen Fällen sich plötzlich eine so hochgradige Schädigung des Pankreas entwickeln solle. Der Parallelismus in der Entwicklung der Glykosurie und der Hirnsymptome weist vielmehr den Veränderungen am Nervensystem die entscheidende Bedeutung zu. Nach den bisher vorliegenden experimentellen Erfahrungen ist nur die Annahme einer Reizung nervöser Zentren oder Bahnen als Ursache einer „nervösen“ Glykosurie möglich. Es ist daher verständlich, daß pathologische Veränderungen in der Gegend des Ventrikelbodens oder der Regio subthalamica nicht immer zur Glykosurie führen müssen. Am ehesten wird Reizung erfolgen, wenn Tumoren oder Apoplexien allmählich gegen die entsprechenden Zentren vorrücken; rasche Zerstörung derselben durch Blutung oder Erweichung sollte vielmehr zu Erscheinungen führen, die den Reizsymptomen entgegengesetzt sind. So läßt sich vielleicht der erwähnte Fall Lemckes mit bedeutender Hypothermie deuten. Auf einen Punkt möchte ich noch hinweisen, nämlich auf die im Falle Reinholds beobachtete starke Hyperämie der Leber, welche man auch nach der Piqûre regelmäßig auftreten sieht.

Die Fälle von Diabetes mellitus nach Trauma bedürfen noch einer genaueren Analyse. Wir haben folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Ob der Diabetes unmittelbar oder wenigstens kurze Zeit nach dem Trauma auftrat oder ob mehrere Monate oder Jahre dazwischen liegen.

2. Ob das Trauma den Kopf traf und ob neben der Glykosurie auch sonst Hirnsymptome bestanden oder ob durch das Trauma andere Körperteile betroffen wurden.

3. Ob der Diabetes wieder ausheilte oder ob er weiter bestand resp. rezidivierte, kurz, ob sich ein chronischer Diabetes entwickelte.

Über die Häufigkeit dieser verschiedenen Momente liegen mehrere Statistiken vor. Jodry (zitiert nach Lépine) hat 145 Fälle von Diabetes nach Trauma gesammelt. Das Trauma traf

den Kopf in 72 Fällen = 50 %,
die Wirbelsäule in 27 Fällen = 20 %,
das Abdomen in 12 Fällen = 8 %,
unbestimmt war der Sitz des Traumas in 1,7 %.

In einem Drittel der Fälle manifestierte sich der Diabetes in den ersten Tagen nach dem Trauma.

Lépine analysierte 29 gut beobachtete Fälle aus der Literatur und fügt fünf eigene Beobachtungen hinzu. Die Symptome des Diabetes erschienen:

in den ersten 3 Tagen 10 mal,
in den ersten Wochen 5 mal,
in den ersten 3 Monaten 12 mal,
später 7 mal.

Asher fand unter 129 Fällen von Diabetes nach Trauma

54 Fälle von Verletzungen des Kopfes,
62 Fälle von Verletzungen anderer Körperteile,
9 Fälle nach Verletzungen unbestimmter Art.

Higgins und Ogden stellten speziell eine Statistik über Kopfverletzungen auf. Unter 212 Fällen von Kopfverletzungen fanden sich in 9,3 % Zucker. Nimmt man nur die schwersten Fälle, so stellt sich der Prozentsatz sogar auf 23,4 %.

Unter 84 Fällen von einfachen Wunden der Kopfschwarte fand sich in 5,95 % Zucker,

unter 43 Fällen von Wunden der Kopfschwarte, die den Knochen freilegten, in 9,3 %,

unter 40 Fällen von Gehirnerschütterung mit Bewußtlosigkeit, aber ohne Fraktur in 2,5 %,

unter 24 Fällen mit Bruch des Schädeldaches in 20,8 %,

unter 21 Fällen mit Bruch der Schädelbasis in 23,8 %.

Die Frage nach dem Zusammenhang von Trauma und Diabetes ist lebhaft diskutiert worden. Ebstein und später Kausch haben die Fälle von traumatischem Diabetes aus der Literatur zusammengestellt. Während Ebstein der Ansicht zuneigt, daß auch Fälle von chronischem ev. erst lange Zeit nach dem Trauma auftretendem Diabetes dem Trauma zur Last gelegt werden können, verhält sich Kausch sehr skeptisch. Er will nur die unmittelbar oder kurze Zeit nach dem Trauma auftretenden ephemeren resp. transitorischen Glykosurien gelten lassen und lehnt den Zusammenhang von Trauma mit chronischem Diabetes, besonders wenn er erst längere Zeit nachher auftritt, ab. Ich glaube, daß man Kausch in vielen Punkten recht geben muß, wenn er auch vielleicht in der Trennung der ephemeren resp. transitorischen Glykosurien und den chronischen Diabetes zu weit geht. Es scheint mir zweckmäßig, auf die vorhin skizzierten Punkte ein wenig näher einzugehen. Ich sehe dabei von den für die Unfallsgesetzgebung geltenden Gepflogenheiten ab. Naunyn und v. Noorden betonen, daß man darin nicht zu engherzig sein darf, da bei der Unklarheit der Verhältnisse das einzelne Individuum aus theoretischen Betrachtungen heraus nicht Schaden leiden soll. Die wissenschaftliche Seite der Frage verlangt aber eine viel strengere Kritik.

Was nun den ersten Punkt anbelangt, so kann man den Diabetes nach Kopftrauma wohl mit ziemlicher Berechtigung auf Verletzungen der nervösen den Zuckerstoffwechsel regulierenden Zentren beziehen, wenn die Zuckerausscheidung innerhalb der ersten 8—14 Tage auftritt und besonders wenn noch sonstige Symptome vorliegen, die auf Verletzung des Hirnstammes und der Medulla oblongata hinweisen. Mehrere solcher Fälle habe ich schon kurz auf Seite 460 angeführt. Als weitere Beispiele möchte ich noch die beiden Fälle von Borchard anführen. Bei einem 17-, resp. 21 jährigen Mann trat nach Schädelbasisfraktur Glykosurie bis 1,5 resp. 1,75 %, Albuminurie und Zylindrurie auf. Der erste Fall heilte vollständig, der zweite starb nach einigen Tagen. Sind sonst keine Hirnsymptome vorhanden, so kann man den Zusammenhang mit dem Trauma wohl auch nicht ohne weiteres ablehnen. Recht interessant ist die Beobachtung Hönigers, daß Neugeborene, deren Schädel bei der künstlich eingeleiteten Geburt stark gequetscht wurde, Glykosurien von mehrtägiger Dauer zeigen können, während die lange Dauer einer spontan verlaufenden Geburt an sich nie zur Glykosurie führt.

Tritt die Glykosurie längere Zeit nach dem Trauma auf, so kann man den Zusammenhang mit dem Trauma wohl auch nicht in jedem Fall ohne weiteres anlehnen. Es ist denkbar, daß Blutergüsse, welche in Aufsaugung oder in Organisation begriffen sind, durch Schrumpfung und Zugwirkung einen Reiz auf die entsprechenden Zentren ausüben (Rosenberger). Dies dürfte allerdings wohl nur für wenige Fälle zutreffen. Als einen solchen könnte man vielleicht den von Schaper ansehen. Bei einem Duell drang ein Fleurettstich durch die Orbita tief in die Schädelhöhle. Es entwickelte sich rechtsseitige Lähmung und allmählich ein hochgradiger Diabetes. Der Exitus erfolgte nach dreieinhalb Monaten; es fand sich, daß der Stichkanal bis an den linken Rand der Medulla oblongata reichte und mit Eiter und koaguliertem Blut gefüllt war. Endlich wäre bei solchen Fällen mit Spätglykosurien noch an die spontane Glykosurie bei traumatischer Neurose zu denken. Auf diese soll später bei

Besprechung des Zusammenhanges von Psychosen resp. psychischen Erregungen mit Glykosurie eingegangen werden. Für die Frage, ob man später auftretende Glykosurie mit dem Trauma in Zusammenhang bringen darf, ist wohl auch die Polyurie bedeutungsvoll. In vielen Fällen von Kopftrauma geht die Glykosurie gleichzeitig mit ausgesprochener Polyurie einher. Beide entwickeln sich gewöhnlich gleichzeitig. Verschwindet später die Glykosurie, so dauert die Polyurie sehr oft noch monatelang an, in anderen Fällen entwickelt sich die Polyurie zuerst und die Glykosurie gesellt sich erst nach Wochen oder selbst Monaten hinzu. Der zentrale Ursprung solcher Polyurien ist sehr wahrscheinlich. Dadurch wird auch die Annahme eines zentralen Ursprungs der Glykosurie gestützt. Jedenfalls ist die Ähnlichkeit mit dem Zucker- und Polyuriestich bemerkenswert.

Die zweite Frage lautet dahin, ob Glykosurien nach Traumen, die nicht den Kopf sondern andere Körperteile trafen, auf das Trauma bezogen und als nervöse Glykosurien gdeutet werden können. Kausch selbst hat zu dieser Frage bemerkenswerte Beiträge geliefert. Er beschrieb 12 Fälle von Becken-, Oberschenkel-, Unterschenkel-, Patellar- oder Zehenbruch, die ephemere Glykosurie zeigten. Diese Glykosurie dauerte höchstens 10 Tage an und konnte unter Umständen durch Eingabe von Traubenzucker bis nahezu auf 30 g verstärkt werden. Bemerkenswert ist, daß diese Fälle später keine alimentäre Glykosurie mehr zeigten, also einen völlig normalen Kohlehydratstoffwechsel darboten. Vor Kausch hatte bereits Haedke darauf hingewiesen, daß nach Traumen verschiedenster Art sich in einem großen Prozentsatz alimentäre Glykosurie erzielen lasse. Der Zusammenhang solcher transitorischer Glykosurien mit dem Trauma ist in Fällen, die nicht narkotisiert wurden, zweifellos. Über die Art des Zusammenhangs gibt uns die experimentelle Pathologie (Glykosurie nach Verletzung des Ischiadicus etc.) eine Vorstellung. Viel schwieriger ist die Deutung in einer Reihe von Fällen, von denen ich den folgenden Fall von Scheuplein genauer anführen will.

Ein junger Soldat, der hereditär mit Diabetes nicht belastet war, stürzte aus dem Fenster des dritten Stockes ca. 12 Meter tief. Er fiel auf das Gesäß. Es fand sich eine Luxation des ersten Lendenwirbels, ohne daß Symptome bestanden, die auf eine Verletzung des Rückenmarks hingewiesen hätten. Die Reposition gelang; es trat vollständige Heilung ein, so daß der Patient später wieder reiten und schwere körperliche Arbeit als Knecht verrichten konnte. 14 Tage nach dem Sturz fiel auf, daß der Urin sehr verdünnt und blaß wurde und daß das Durstgefühl bedeutend gesteigert war. Der Harn enthielt Zucker. 10 Tage hindurch war der Zuckergehalt des Harns sehr groß, die Harnmenge betrug bis 13 Liter. Der Patient wurde auf Fleischkost gesetzt, nach 14 Tagen war der Zucker verschwunden, die Polyurie blieb noch länger bestehen. 2 Jahre nach dem Trauma war der Patient noch völlig zuckerfrei, obwohl seine Kost hauptsächlich aus Cerealien bestand. Das Körpergewicht, das zur Zeit der Zuckerausscheidung rasch abgesunken war, hob sich später wieder, kurz der Patient konnte in jeder Beziehung als geheilt angesehen werden. Die Deutung dieses Falles ist sicher nicht leicht. Man könnte an eine Apoplexia pankreatis denken, doch spricht dagegen der gleichzeitige Diabetes insipidus. Gegen eine Blutung in die Medulla oblongata spricht das Fehlen jeglicher sonstiger Hirnsymptome. Scheuplein diskutiert die Möglichkeit einer Verletzung des Ganglion solare. Es scheint mir die Möglichkeit jedenfalls diskutabel, daß durch die große Geschwulst, die sich um den verletzten Wirbel bildete, eine Reizung der sympathischen Bahnen auf ihrem Verlauf vom Zuckerzentrum zu den Nebennieren erfolgte. Dadurch ließe sich ev. auch die Polyurie erklären. Scheuplein weist auch auf einen Fall von Braun hin. Bei einem 12jährigen Knaben bestand

eine Spondylitis des 12. Brust- und 1. Lendenwirbels mit spitzwinkeliger Kyphose. Als der Knabe horizontal gelagert wurde, traten plötzlich Kollapserseheinungen mit Polyurie und Glykosurie auf. Bequeme Lagerung auf Rollkissen braehte alle Erseheinungen zum Versehwinden. Auch den Fall von Sehwenkendiek möchte ieh nicht unerwähnt lassen. Ein Mann erhielt einen Fußtritt in die Nabelgegend. Nach einigen Stunden trat großer Durst und Polyurie auf. Zwei Tage naehher kam es zu stürmischen Erscheinungen, hoehgradiger Blässe des Gesiehts, Kälte der Extremitäten, Auftreibung des Leibes, öfterem Erbreehen. Der Harn war zuerst zueker- und eiweißfrei, naeh 2 weiteren Tagen fanden sieh 4,75 % Zucker und reiehlieh Aceton. Später entleerte der Patient schwarze bluthaltige Stühle, der Tod trat bald darauf unter komatösen Erscheinungen ein. Der Autor denkt an Pankreasapoplexie oder -Nekrose oder an eine Affektion der Nervi splanehniei.

Möglieherweise spielt bei der Auslösung dieser Glykosurien der Sehmerz eine bedeutende Rolle. So ist es sehon seit langem bekannt, daß bei heftigen Neuralgien Neigung zu alimentärer Glykosurie besteht, ja sogar spontane Glykosurie auftreten kann. Frerichs teilt einen solchen Fall mit; bei einem 48jährigen Mann trat gleiehzeitig mit heftigen neuralgisehen Sehmerzen der reehten Gesiehtshälfte naeh einer Staroperation bis $2\frac{1}{2}$ % Zueker im Harn auf. Als die Sehmerzen naehließen, versehwand der Zucker wieder und naeh 10 Jahren war der Mann noch zuekerfrei. Ebenso ist bekannt, daß Fälle von Isehias besonders solehe mit sehmerzhaften Anfällen häufig alimentäre Glykosurie zeigen. H. Strauß fand sie bei 3 Fällen positiv und später, als die Schmerzattaeken vorüber waren, bei denselben Patienten negativ. Viel zitiert ist aueh der Fall von Frerichs betreffend eine Sehußverletzung des Nervus isehiadieus mit heftigen Sehmerzanfällen, während weleher immer Zueker im Harn auftrat. Als sich das Leiden besserte, versehwand der Zueker vollständig. Es wäre möglich, daß in solchen Fällen der Reiz dureh Irradiation auf das sympathisehe Nervensystem übergeht. Ob länger dauernde Glykosurie etwa dureh Reizung der Splanehniei oder der großen Ganglien des Sympathikus infolge ehroniseh entzündlieher Prozesse — Einpaekung in Schwarten, Blutungen ete. — entstehen können, wissen wir noeh nicht sieher. In den bisher bekannten und vorhin angeführten Fällen von länger dauernder Glykosurie höheren Grades naeh schweren Traumen ist vorderhand wohl die Mitbeteiligung des Pankreas oder der Zentren im Hirnstamm durch die gewaltige Ersehütterung nicht ganz auszusehließen.

Ich wende mieh nun endlieh der dritten Frage zu, ob im Ansehluß an ein Trauma ein ehroniseher oder ev. später rezidivierender Diabetes auf nervöser Grundlage denkbar ist. Es ist seheint mir die Mögliehkeit, daß aueh längere Zeit hindureh Reizung der den Zuekerstoffweehsel regulierenden Zentren dureh Narbenbildung erfolgen könne, niehtganz auszusehließen, wie ieh dies sehon vorhin angedeutet habe. Ein sehwerer Diabetes von jahrelanger Dauer, der progressiv ist und eventuell im Koma endigt, läßt sieh dadureh allerdings nieht erklären. Wird der Diabetes naeh dem Trauma ehronisch, so ist es wohl sehr wahrscheinlieh, daß schon vorher eine diabetisehe Anlage bestanden hat.

Wenn wir in den vorhin angeführten Fällen mit organischen Veränderungen des Gehirns eine gleiehzeitige akute Alteration des Pankreas für höehst unwahrscheinlich halten müssen, so läßt sieh dies bei jenen Fällen von Hirnlues, die man ebenfalls als „nervös" gedeutet hat, nieht aussehließen. Die Fälle sind so interessant, daß ieh noeh darauf eingehen möchte. Leudet hat zuerst 1860 einen solchen Fall besehrieben. Es handelte sich um eine 32jährige Frau, bei der es vor vier Jahre zur Ausbildung einer Sattelnase gekommen war. Bei ihr entwiekelte sieh ziemlich rasch Polyurie und Poly-

dipsie, Bewußtlosigkeit, Augenmuskellähmungen, linksseitige Anästhesie etc. Im Harn war reichlich Zucker. Nach Einleitung einer Jodkalikur verschwanden Diabetes insipidus und Glykosurie, auch die Hirnsymptome besserten sich. Später trat mit neuerlicher Verschlimmerung der Hirnsymptome wieder Polyurie, aber kein Zucker mehr auf. Die Autopsie zeigte, daß der Plexus chorioideus am linken Rand des Calamus scriptorius adhärent war, die Hirnsubstanz war daselbst „erodiert". In dem Buche von Frerichs sind drei Fälle von Lues mit Hirnsymptomen und zum Teil sehr schwerem Diabetes mitgeteilt, bei welchen mit der antiluetischen Kur der Diabetes verschwand, resp. in einem Falle sich wesentlich besserte. Sehr instruktive Fälle sind von Dub und Lemonier mitgeteilt. Etwas genauer möchte ich noch den Fall von Hemptenmacher erwähnen. Bei einer 42jährigen Frau, die sich vor 13 Jahren mit Lues infiziert hatte, entwickelte sich gleichzeitig mit einer Polydipsie und Pollakisurie eine linksseitige Hemiplegie mit starken Kopfschmerzen. Im Harn befanden sich 3,6% Zucker. Unter Schmierkur und Jodkali verschwand die Glykosurie allmählich ohne Einhaltung eines antidiabetischen Regimes. Auch die Hirnsymptome bildeten sich allmählich zurück, später trat vollständige Heilung ein.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Lues und Diabetes steht in diesen und anderen Fällen außer Zweifel. Das Auftreten des Diabetes gleichzeitig mit tertiären luetischen Symptomen, die Heilung des Diabetes ohne Änderung der Kost durch die antiluetische Behandlung allein lassen keinen anderen Schluß zu. Hingegen ist die Deutung derselben als nervöser Diabetes ganz unsicher, da eine gleichzeitige Alteration des Pankreas nicht auszuschließen ist. Zwar wird nirgends das Auftreten von Resorptionsstörungen erwähnt, es ist aber nicht auszuschließen, daß der Inselapparat allein in seiner Funktion geschädigt wurde; zeigen doch auch die Fälle Manchots, die ohne Hirnsymptome verliefen, ebenfalls keine Resorptionsstörungen.

Theoretische Schlußbetrachtungen.

Bevor ich mich nun endlich der Frage zuwende, welche Bedeutung der inneren Sekretion des Pankreas für die Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus zukommt, möchte ich die wichtigsten Punkte, die im Laufe der Darstellung berührt wurden, nochmals kurz im Zusammenhange hervorheben.

1. Embryologie, Anatomie, experimentelle Pathologie und klinische Beobachtung weisen auf eine gewisse Selbständigkeit des Inselapparates hin. Die embryologischen Untersuchungen zeigten, daß der Inselapparat und die Acini sich getrennt entwickeln. Die anatomischen Untersuchungen erwiesen einen verschiedenen Bau dieser beiden Apparate; ein Übergang des einen Gewebselementes in das andere ließ sich bisher mit Sicherheit nicht nachweisen. Die experimentell-pathologischen Untersuchungen ergaben, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge die Acini zugrunde gehen, während der Inselapparat sich größtenteils refraktär verhält. Die pathologisch-anatomische Beobachtung ergab ebenfalls, daß einerseits der Inselapparat häufig gegenüber gewissen destruierenden Prozessen widerstandsfähiger ist und daß andererseits isolierte Alterationen des Inselapparates vorkommen; die klinische Beobachtung ergab endlich, daß Störungen in der Funktion des Drüsenapparates und des Inselapparates voneinander vollkommen getrennt vorkommen können und daß solchen isolierten Störungen ein entsprechender pathologisch-anatomischer Befund mit Wahrscheinlichkeit zugeschrieben werden kann.

2. Nach der völligen Entfernung des Pankreas tritt (beim Hund) immer eine charakteristische Stoffwechselstörung auf; es entwickelt sich immer ein

schwerer zum Tode führender Diabetes, die Glykogenese ist dabei in Leber und Muskeln hochgradig, aber nicht völlig gehemmt; die Störung in der Assimilation des Zuckers dürfte unmittelbar zu einer Störung in der Verbrennung des Zuckers führen. Neben dieser Störung im Anabolismus besteht eine schwere Störung im Katabolismus, die nicht nur den Kohlehydratstoffwechsel (vermehrte Zuckerproduktion), sondern auch den Eiweiß-, Fett- und Salzstoffwechsel betrifft. Diese katabolische Störung zeigt bei totaler Pankreasexstirpation große Gesetzmäßigkeit; ferner besteht regelmäßig eine gewisse Übererregbarkeit sympathischer Nerven.

3. Die Untersuchung des Stoffwechsels beim menschlichen Diabetes ergibt ebenfalls Störungen im Anabolismus und im Katabolismus, letztere erstrecken sich aber nur auf den Zuckerstoffwechsel, während quantitativ gesteigerter Abbau im Eiweiß- und Fettstoffwechsel sich auch in schwereren Fällen nicht nachweisen läßt. Hingegen treten die katabolischen Störungen im Zuckerstoffwechsel in den schwereren Fällen viel stärker hervor, da die Glykosurie eine viel größere Intensität als beim pankreaslosen Hund erreicht.

4. Was die nervösen Erscheinungen beim menschlichen Diabetes anbelangt, so lassen sich zwei Typen bei demselben unterscheiden, zwischen denen sich allerdings alle möglichen Übergänge finden. Bei dem ersten selteneren Typus, auf den neuerdings v. Noorden die Aufmerksamkeit lenkte, treten die nervösen Erscheinungen von vornherein stark in den Vordergrund. Vor allem ist es das psychische Moment, das unter Umständen im Anfange ja sogar auf Jahre hinaus die Zuckerausscheidung beherrscht oder wenigstens hochgradig beeinflußt. Besonders markant tritt das nervöse Moment bei gewissen Psychosen, bei traumatischen Neurosen, bei hochgradigen Schmerzattacken etc. hervor. Aber auch bei unkomplizierten Fällen des menschlichen Diabetes kann dies der Fall sein. Bei solchen Fällen dürfte sich wahrscheinlich regelmäßig eine gewisse Übererregbarkeit gewisser Teile des sympathischen Systems nachweisen lassen, besonders die glykosurische Wirkung des Adrenalins scheint in solchen Fällen immer deutlich vorhanden zu sein, ja es kann unter Umständen der ganze Komplex der Adrenalinwirkungen (Gefäß- und Herzerscheinungen etc.) sehr deutlich ausgesprochen sein. Von da bis zum hypertonischen Diabetes, bei dem neben der Übererregbarkeit des sympathischen Systems auch Zustände dauernder Übererregung existieren, kommen alle Übergänge vor.

Bei dem viel häufigeren zweiten Typus tritt der alimentäre Faktor von vornherein ganz in den Vordergrund. Er beherrscht die Intensität der Zuckerausscheidung, während psychische Momente keinen deutlichen Einfluß ausüben. Besondere Erscheinungen der Übererregbarkeit des sympathischen Systems namentlich jenes Apparates, der mit der Regulation des Zuckerstoffwechsels zu tun hat, liegen nicht vor. In den späteren Stadien dieses Typus, wenn er sich zum schweren Diabetes entwickelt hat, treten allerdings auch eine Reihe von Erscheinungen auf, die auf eine gewisse Übererregbarkeit des sympatischen Systems hinweisen. Adrenalin kann dann die Glykosurie deutlich verstärken oder, wenn der Kranke zuckerfrei gemacht worden ist, Glykosurie hervorrufen. Ferner tritt jetzt eine besondere Empfindlichkeit der Nierengefäße hervor, indem Adrenalin oder ähnlich wirkende Mittel, wie das Pituitrin, stark diuretisch wirken. Endlich zeigt sich jetzt die merkwürdige Erscheinung, daß längere Zeit fortgesetzte Darreichung von Thyreoidin den Blutdruck erhöht, ohne daß Erscheinungen des Hyperthyreoidismus stärker hervortreten als bei nicht diabetischen Individuen. Dieses Phänomen scheint auf eine besondere Labilität des sympathischen Nervensystems hinzuweisen.

Dazu kommt noch beim schweren Diabetes der bekannte Erethismus der Gefäße, dessen Genese noch schwer zu deuten ist; endlich möchte ich noch auf ein Symptom hinweisen, das mir hierher zu gehören scheint, es ist dies die außerordentliche Blutfülle der Leber, die man, wie schon Klebs betonte, bei den an schwerem Diabetes verstorbenen Individuen zu beobachten pflegt.

Alle diese Erscheinungen sind in den späteren Stadien beiden Typen gemeinsam; ich möchte glauben, daß sie bei dem ersten Typus in den späteren Stadien stärker ausgesprochen sind; doch bedarf es zu dieser Annahme eines viel größeren Beobachtungsmaterials, als es bisher vorliegt.

Untersuchen wir nun, inwieweit die pathologisch-anatomischen Befunde zur Erklärung der klinischen Beobachtungen ausreichen. Es gibt zweifellos Fälle mit grob-anatomischen Störungen am Pankreas und besonders am Inselapparat, die eine schwere Störung der Funktion desselben ohne weiteres erklärlich machen. Solche Fälle verdienen mit Recht den Namen pankreatogener Diabetes. Ferner sind Fälle mit Alterationen des zentralen Nervensystems ausführlich beschrieben worden, deren Sitz länger dauernde Reizerscheinungen von seiten der sympathischen Zentren, die mit der Regulation des Zuckerstoffwechsels zu tun haben, oder vielleicht auch von seiten der Bahnen, die diese mit dem chromaffinen Gewebe verbinden, verständlich erscheinen lassen. Ob durch solche grob-anatomische Störungen ein dauernder Diabetes ausgelöst werden kann, ist zweifelhaft. Daneben gibt es eine große Anzahl von Fällen, bei denen am Nervensystem sich nichts Sicheres finden läßt und der Inselapparat verhältnismäßig nur geringe Alterationen aufweist. Selbst wenn wir uns ganz auf den Standpunkt Weichselbaums stellen, so scheint mir bisher bei manchen solchen Fällen eine ungenügende Übereinstimmung zwischen dem pathologisch-anatomischen Befunde und der Intensität und Akuität der klinischen Erscheinungen zu bestehen. Besonders dürfte dies für die jugendlichen unaufhaltsam fortschreitenden Fälle von Diabetes mellitus gelten. In solchen Fällen ist es wohl naheliegend, an eine kongenitale Schwäche in der Anlage des Inselapparates zu denken, wodurch das hereditäre und familiäre Auftreten dem Verständnis näher gerückt wird. Man kann sich auch vorstellen, daß bei solchen Individuen irgendwelche Schädlichkeiten, Infektionen und Intoxikationen etc., einen Locus resistentiae minoris vorfinden und den Inselapparat schädigen, man kann sich ferner denken, daß derartige Alterationen des Inselapparates sich wieder ausgleichen, besonders wenn durch eine entsprechende diätetische Behandlung oder Prophylaxe dem geschädigten Organ Zeit und Ruhe zur Erholung gegeben wird.

Es scheint aber, daß durch diese Betrachtungsweise allein das Problem des menschlichen Diabetes nicht gelöst wird. Das nervöse Moment, das in vielen Fällen, wie die klinische Beobachtung lehrt, stark in den Vordergrund tritt, weist vielmehr auch dem Nervensystem eine wichtige Rolle zu. Eine Störung der Regulation des Zuckerstoffwechsels durch das Nervensystem ist hauptsächlich in zwei Richtungen denkbar. Es kann entweder die Tätigkeit des Inselapparates dadurch mangelhaft sein, daß die zur normalen Funktion nötigen nervösen Impulse zu schwach sind, — eine Insuffizienz auf nervöser Grundlage, wie wir sie bei den Drüsen mit äußerer Sekretion kennen, ich erinnere an die Achylia gastrica. Es scheint mir aber nach dem, was ich über den nervösen Typus vorher ausführte, diese Annahme vorderhand wenig für sich zu haben. Oder es kann der Katabolismus im Zuckerstoffwechsel durch eine abnorme Erregung derjenigen Zentren, die die Tätigkeit des chromaffinen Gewebes regulieren, gesteigert sein. Wir können diesen Typus dann als nervösen oder adrenalinogenen bezeichnen. Ich möchte nun nicht behaupten, daß bei diesem Typus der Inselapparat völlig intakt ist. Daß eine solche Erregung

der nervösen Zentren zu einer dauernden und starken Glykosurie führt, setzt wohl immer eine gewisse Schwäche des Inselapparates voraus. Bei Individuen mit völlig normalem Pankreas werden derartige, die katabolischen Prozesse steigernde Erregungen durch die entsprechende Gegenregulation ausgeglichen. Der Schwerpunkt der Frage scheint vielmehr darin zu liegen, daß bei dem nervösen Typus diese Zustände der Übererregung primär hervortreten und daß sie die Stoffwechselstörung in einer Weise steigern, wie es durch den Ausfall der Inselfunktion allein kaum möglich ist, während sie sich dem rein pankreatogenen Typus erst sekundär und vielleicht auch in weniger intensiver Form hinzugesellen. Daß auch beim nervösen Typus ein vermehrter Adrenalingehalt des Blutes bisher nicht nachgewiesen werden konnte, scheint mir gegen diese Annahme nichts zu bedeuten; denn einerseits sind die bisherigen biologischen Methoden zum Nachweis des Adrenalins im Serum unzureichend, ich verweise auf die Arbeiten von O'Connor, Priestley, Fleming, Kahn und mir, andererseits kann man sich vorstellen, daß bei ungenügender Gegenregulation auch minimale Mehrproduktion von Adrenalin schon bedeutende Effekte im Zuckerstoffwechsel hervorruft.

Über die Ursachen derartiger abnormer Erregungen in den nervösen Zentren wissen wir heute noch nichts. Wir sind aber ähnlichen Vorstellungen auch bei anderen Blutdrüsenerkrankungen begegnet. Ich erinnere an den Morbus Basedowi, bei dem besonders in den perakuten Fällen von manchen Autoren die Funktionssteigerung der Schilddrüse auf zentrale Erregungen zurückgeführt wird, ja sogar manche Symptome als dem Hyperthyreoidismus koordiniert und ebenfalls als zentral bedingt angesehen werden. Wir könnten so das gesamte Krankheitsbild als Hyperthyreose, das durch Überfunktion der Schilddrüse bedingte allerdings wichtige Syndrom als Hyperthyreoidismus bezeichnen. Nach dieser Auffassung können wir diese Überfunktionszustände der Blutdrüsen als Neurosen bezeichnen. Insofern diese Annahme den Diabetes betrifft, ist eine Wiederannäherung an die Anschauungen, die der erste geniale Diabetesforscher Claude Bernard vertreten hat, wenn auch in bedeutend modifizierter Form unverkennbar.

Wenn wir uns nun endlich auf Grund der entwickelten Anschauung der Frage zuwenden, warum der Diabetes pankreasloser Hunde in einigen wesentlichen Punkten von dem des genuinen menschlichen Diabetes abweicht, so scheint mir eine befriedigende Erklärung bisher nicht möglich. Der Hauptunterschied liegt darin, daß beim pankreaslosen Hund der Katabolismus im Kohlehydratstoffwechsel weniger stark, im Fett- und Eiweißstoffwechsel hingegen stark hervortritt, während beim genuinen menschlichen Diabetes ersterer stärker entwickelt ist, die beiden letzteren Momente nahezu fehlen. Vielleicht lassen sich doch einige Anhaltspunkte zur Erklärung dieses bedeutenden Unterschiedes gewinnen. Einerseits wäre nicht unmöglich, daß beim karnivoren Hund die Bedeutung der inneren Sekretion des Pankreas für den Stoffwechsel nicht ganz die gleiche ist wie beim omnivoren Menschen.

Man müßte dann annehmen, daß das Pankreashormon beim Hund auch einen direkten hemmenden Einfluß auf den Eiweiß- und Fettabbau ausübt. Eine sichere Entscheidung in dieser Frage wird erst möglich sein, wenn genauere Beobachtungen von plötzlichem und vollständigem Pankreasausfall beim Menschen vorliegen, als dies bisher der Fall ist.

Andererseits legen die voranstehenden theoretischen Erörterungen folgende Vorstellung nahe: beim experimentellen Pankreasdiabetes fehlt nur das Pankreas, alle übrigen Erscheinungen sind sekundär, beim genuinen menschlichen Diabetes besteht aber eine Erkrankung des ganzen den Zuckerstoffwechsel regulierenden Apparates (ner-

vöse Zentren in der Medulla und im Hirnstamme, verbindende Bahnen, Pankreas und chromaffines Gewebe) mit Insuffizienz, aber nicht vollständigem Ausfall des einen Teils und mehr oder weniger selbständiger Übererregung in dem anderen Teil.

Durch diese in den letzten Jahren von der v. Noordenschen Klinik vertretenen Anschauungen wird das Problem der Pathogenese des Diabetes mellitus erweitert, die Lösung desselben scheint aber dadurch weiter hinausgeschoben zu werden.

Was nun die Bedeutung der anderen Blutdrüsen für das Zustandekommen diabetischer Glykosurien anbelangt, so können wir mit Sicherheit vorderhand nur zwei weiteren Blutdrüsen nämlich der Thyreoidea und der Hypophyse in dieser Richtung eine wichtige Rolle zuschreiben. Es besteht aber noch wenig Klarheit darüber, in welcher Weise diese Blutdrüsen in den Regulationsmechanismus des Zuckerstoffwechsels eingreifen und ob der Weg dabei hauptsächlich oder ausschließlich über das Pankreas geht. Wir haben im Kapitel Basedow gesehen, daß der Hyperthyreoidismus nicht selten mit einer Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrate einhergeht, ja, daß er unter Umständen zu spontaner Glykosurie führt. Der Umstand, daß der alimentäre Faktor in solchen Fällen so stark hervortritt, spricht dafür, daß durch den Hyperthyreoidismus eine Insuffizienz des Pankreas hervorgerufen wird, der Umstand ferner, daß mit dem Eindämmen des Hyperthyreoidismus die Glykosurie wieder verschwindet und ev. ganz normale Verhältnisse eintreten, weist darauf hin, daß diese Insuffizienz tatsächlich die Folge des Hyperthyreoidismus ist. Es scheint also, wie schon im Kapitel Basedow ausgeführt wurde, der Hyperthyreoidismus für das Pankreas eine funktionelle Mehrbelastung zu bedeuten; von diesem Gesichtspunkt aus ist es auch verständlich, daß sich die Glykosurie nur bei gewissen dazu disponierten Individuen einstellt. Da ohne eine solche funktionelle Mehrbelastung nie Glykosurie aufgetreten wäre, so sind wir wohl berechtigt, von einer thyreogenen Glykosurie in solchen Fällen zu sprechen. Diese läßt sich auch meist von dem mit Basedowscher Krankheit komplizierten echten Diabetes gut abgrenzen.

Was nun die bei der Akromegalie und beim Riesenwuchs so häufig auftretenden diabetischen Glykosurien anbelangt, so wurde schon in den betreffenden Kapiteln darauf hingewiesen, daß es sich in der großen Mehrzahl der Fälle wohl um organische Erkrankungen des Inselapparates handelt. Es wurde dort betont, daß in allen Überfunktionszuständen der glandulären Hypophyse auf eine Periode mit abnormer Wachstumstendenz eine solche des Verfalls folgt und daß der Eintritt dieses Verfalls in den einzelnen Organen und besonders in den einzelnen Blutdrüsen zeitlich verschieden ist. Der Inselapparat scheint sich als ganz besonders empfindlich zu erweisen. Außer solchen echt diabetischen Glykosurien läßt sich in seltenen Fällen von Akromegalie ein ähnliches Verhalten wie bei den echten thyreogenen Glykosurien beobachten; es entwickelt sich nämlich in diesen Fällen ganz im Beginn der Erkrankung eine Glykosurie, die nach einiger Zeit wieder verschwindet und einer normalen Assimilationsfähigkeit Platz macht. Ob diese Glykosurie thyreogenen Ursprungs ist oder ob die Hypophyse nicht doch irgendwie direkt in den Regulationsapparat des Kohlehydratstoffwechsels eingreift, möchte ich vorderhand dahingestellt sein lassen.

v. Noorden hat den Einfluß der Blutdrüsen auf die Regulation des Zuckerstoffwechsels in dem folgenden Schema veranschaulicht. Ich habe dasselbe nur darin modifiziert, daß ich zwei weitere Verbindungslinien eingezeichnet habe — eine zwischen chromaffinem Gewebe und Gewebe in der Peripherie (also hauptsächlich Muskelsystem) und eine zwischen Pankreas und

Gewebe. Es soll damit der Anschauung Ausdruck verliehen werden, daß Pankreas und chromaffines Gewebe auch in den Muskeln, Drüsen etc. die Assimilation und Dissimilation der Kohlehydrate direkt regulieren. Ferner sei nochmals hervorgehoben, daß die Verbindungslinie zwischen Schilddrüse und Pankreas nur ausdrücken soll, daß gesteigerte Schilddrüsentätigkeit das Gleichgewicht zuungunsten des Pankreas verschiebt. Ob durch Beeinflussung der Tätigkeit des Inselapparates oder durch Beeinflussung der Erfolgsorgane ist noch ungewiß.

„Die gestrichelte Linie bedeutet Nervenbahn, die ausgezogenen Linien bedeuten Blutbahnen. Die Pfeile zeigen die Richtung der Erregung an; das dahinterstehende + oder — Zeichen soll dartun, ob der in der betreffenden Bahn fortgeleitete Reiz die spezifische Tätigkeit des betreffenden Organs erregt oder abschwächt", ob er dissimilatorisch oder assimilatorisch wirkt.

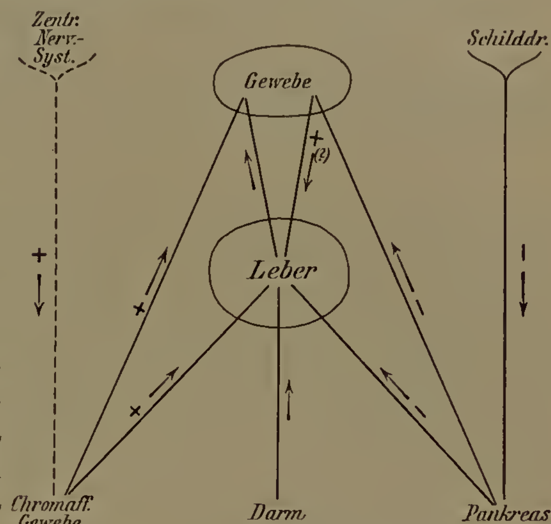


Abb. 97.

Differentialdiagnose. Eine scharfe Trennung der ephemeren oder transitorischen Glykosurien vom echten Diabetes ist nicht durchführbar. Es gibt fließende Übergänge zwischen diesen Formen. Wir werden natürlich nicht jedes Individuum, welches einmal Traubenzucker im Harn ausgeschieden hat, als Diabetiker bezeichnen; wofern die in größeren Intervallen ausgeführte Untersuchung auf alimentäre Glykosurie (100 g Traubenzucker) regelmäßig negativ ausfällt, so können wir hier mit vollem Recht von einer Heilung des Diabetes sprechen.

An einen pankreatogenen Diabetes werden wir im allgemeinen denken, wenn der alimentäre Faktor stark in den Vordergrund tritt, im besonderen, wenn pankreatogene Resorptionsstörungen vorliegen, ferner bei allen jenen Zuständen, welche Infektionen des Pankreas erfahrungsgemäß begünstigen, also bei Cholelithiasis, Pankreassteinen, ferner bei sekundärer Lues, bei Leberzirrhose und Arteriosklerose etc. Hirschfeld zieht ferner das Verhalten der Diurese als differential-diagnostisches Moment heran. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Polyurie beim echten Pankreasdiabetes im Anfang fehlt.

Bei Glykosurien, die während des Verlaufes von Infektionskrankheiten auftreten, spricht allerdings viel für Beteiligung des Pankreas an der Infektion, es ist aber vielleicht zu bedenken, daß für die Genese der Fieberglykosurie die heftigen Erregungszustände im vegetativen Nervensystem bedeutungsvoll sein könnten.

Für die Annahme einer nervösen Glykosurie lassen sich heranziehen: Symptome, die auf eine Erkrankung des Pons, Kleinhirns und der Medulla oblongata hinweisen, vielleicht auch Umstände, welche eine Reizung der Splanchnici oder der großen sympathischen Ganglien direkt oder ev. auf Umwegen bewirken könnten, besonders also heftige Neuralgien. Ferner haben wir dem Verhalten des vegetativen Nervensystems und der Beeinflussung der Glykosurie durch die Psyche besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. In manchen Fällen kann man vielleicht die Prüfung auf Adrenalinglykosurie (im aglykosurischen Zustand) oder die Loewische Reaktion heranziehen; hochgradige Polyurie ebenso gleichzeitig bestehende Hypertonie sprechen für die nervöse Form resp. für eine starke Mitbeteiligung des Nervensystems.

Was endlich die thyreogene Form anbelangt, so ist natürlich auf gleichzeitige Symptome von Hyperthyreoidismus sorgfältig zu achten. Ich möchte betonen, daß bei allen Fällen von echter thyreogener Glykosurie, die ich gesehen habe, die Augensymptome höchstens angedeutet waren. Hingegen waren Tremor, Schweiße und Mononukleose des Blutes immer vorhanden. Ein höherer Grad der Glykosurie spricht wohl gegen rein thyreogenen Ursprung. Gleichzeitig bestehende Fettstühle mit auffallend guter Spaltung des Fettes und reichlichem Seifengehalt sprechen für die thyreogene Glykosurie. Gesichert wird die Diagnose, wenn mit dem Rückgang des Hyperthyreodismus (spontan oder durch Röntgenbestrahlung etc.) die Glykosurie spurlos verschwindet und jetzt auch starke Belastung des Kohlehydratstoffwechsels nicht mehr zur Zuckerausscheidung führt.

Zum Schluß noch einige therapeutische Gesichtspunkte. Bei dem pankreatogenen Diabetes liegt der Schwerpunkt der Behandlung bisher immer noch in der Diätetik, die die Schonung des erkrankten Organs bezweckt. Dies geschieht durch Einschränkung resp. ev. durch vorübergehende völlige Entziehung der Kohlehydratzufuhr und durch gleichzeitige Einschränkung der Eiweißzufuhr. Auch abundante Fettzufuhr ist in Fällen mit stärkerer Ketonurie zu vermeiden. Es soll der Patient zuckerfrei gemacht und wenn möglich dauernd zuckerfrei gehalten werden. Es tritt in solchen Fällen oft eine bedeutende Erholung des Inselapparates ein; ergibt dann später die Untersuchung, daß die Assimilationsfähigkeit bedeutend zugenommen hat, so soll zeitweise wieder Kohlehydrat zugeführt werden, um dauernde Glykogenarmut zu vermeiden. Die große Bedeutung der v. Noordenschen Haferkur liegt darin, daß bei einem kohlehydratunterernährtem Individuum vorübergehend wieder große Mengen von Glykogen zum Ansatz gebracht werden. Dadurch erklärt sich die oft wunderbare Wirkung auf die Ketonurie. Der Katabolismus wird eingeschränkt. Bei den schweren Formen ist die völlige Entziehung der Kohlehydrate auf die Dauer nicht möglich, da der völlige Glykogenmangel die Ketonkörperbildung allzusehr steigert. Hier muß man versuchen, die Glykosurie wenigstens soweit als möglich einzuschränken und die Überladung mit Säuren durch die Alkalitherapie hinauszuschieben.

Bei der nervösen Form spricht wohl vieles dafür, daß allzu rigorose diätetische Maßnahmen ungünstig wirken, doch weist v. Noorden darauf hin, daß in solchen Fällen immer eine Schwäche des Inselapparates anzunehmen ist, die im weiteren Verlauf hervorzutreten pflegt, und daher eine völlige Außerachtlassung prophylaktischer diätetischer Vorschriften für den Patienten verhängnisvoll werden kann. Bei der rein thyreogenen Form steht die Behandlung der Hyperthyreose im Vordergrund, wodurch aber die Überwachung in diätetischer Beziehung nicht ausgeschlossen ist. Die Behandlung des Diabetes bei der Akromegalie dürfte sich mit dem des genuinen Diabetes decken.

XIV. Kapitel.

Die verschiedenen Formen der Fettsucht und die Adipositas dolorosa.

Es ist schon in verschiedenen Kapiteln von der Fettsucht die Rede gewesen. Es scheint mir aber doch zweckmäßig, die Beziehungen des Blutdrüsensystems zur Pathogenese der Fettsucht im Zusammenhang zu besprechen, wenn ich auch in dieser Beziehung nicht viel Neues beibringen kann. Ferner dürfte es zweckmäßig sein, auf die Beziehungen zwischen Fettsucht und Lipomatose einzugehen, da auch die Entstehung der Lipomatose mit Störungen im Blutdrüsensystem in Zusammenhang gebracht wird.

A. Die verschiedenen Formen der Fettsucht.

Es werden 2 Haupttypen der Fettsucht unterschieden (v. Noorden, Lorand). Die exogene und die endogene Fettsucht. Unter exogener Fettsucht versteht Lorand die Fettsucht der starken Esser, die häufig später mit Diabetes sich kombiniert, die endogene Fettsucht führt er auf eine Erkrankung des Blutdrüsensystems zurück. Solche Kranke seien meist anämisch, es sei ein „ungesundes Fett“, die Kombination mit Diabetes gehöre hier zu den großen Seltenheiten. Die Trennung und Charakterisierung der beiden Haupttypen ist von v. Noorden in der Monographie über die Fettsucht in erschöpfender Weise durchgeführt.

Die exogene Fettsucht ist nach v. Noorden entweder eine Überfütterungs- oder eine Faulheitsfettsucht oder es finden sich beide Momente kombiniert. Die exogene Fettsucht tritt oft familiär oder hereditär auf, doch weist v. Noorden darauf hin, daß es sich in vielen solchen Fällen mehr um eine Vererbung der Lebensgewohnheiten als einer bestimmten Konstitution handelt. Natürlich kommen auch Fälle vor, die als Übergangsformen zwischen exogener und endogener Fettsucht aufgefaßt werden müssen. Ein weiteres Eingehen auf die exogene Fettsucht liegt nicht im Rahmen meines Themas; ich verweise auf die erschöpfende Darstellung v. Noordens.

Bei der endogenen Fettsucht hat man auf den Nachweis einer Herabsetzung des Grundumsatzes großen Wert gelegt und viel Mühe darauf verwandt. Während nun der Nachweis einer solchen Erniedrigung des Grundumsatzes beim typischen Myxödem mit Sicherheit und leicht erbracht werden konnte, sind dahin gerichtete Bestrebungen bei der endogenen Fettsucht auf große Schwierigkeiten gestoßen. Da das Fettgewebe an der inneren Atmung nur in beschränktem Maße teilnimmt, so muß bei jedem fetten Menschen der Grundumsatz stark absinken, wenn wir ihn auf das kg Körpergewicht berechnen. Wir besitzen aber keine Methode, den Fettgehalt eines Menschen zu bestimmen, sondern sind nur auf grobe, ganz unzureichende Schätzungen angewiesen. Die bisher vorliegenden Untersuchungen über den Nüchtern- und Ruhewert fettleibiger

Personen (v. Noorden, Thiele und Nehring, Stüve, Magnus Levy, Rubner, Jaquet und Svenson, Salomon, Reach, Stachelin und v. Bergmann) sind von v. Noorden einer eingehenden Kritik unterzogen worden; die Berechnung des Umsatzes auf das kg Körpergewicht mußte, wie schon früher erwähnt, als unbrauchbar zurückgewiesen werden. Die Berechnung des Quotienten $\frac{O_2\text{-Verbrauch}}{\text{Körperlänge}}$ zeigt bei fettleibigen Menschen eher höhere Werte als bei normalen Individuen. Es ist dies vielleicht darin begründet, daß bei starken Fettansammlungen die Arbeit des Herzens und der Respirationsmuskeln erschwert wird. v. Noorden kommt zu dem Resultat, daß die Bestimmung des respiratorischen Umsatzes in der Ruhe bisher keine sichere Entscheidung in dieser Frage gebracht hat. Dasselbe gilt auch vorderhand von den bisher vorliegenden Bestimmungen der den exogenen respiratorischen Gaswechsel beeinflussenden Faktoren. Man hat die Vermutung geäußert, daß beim Fettleibigen die Nahrungsaufnahme eine geringere Steigerung des Umsatzes hervorrufe. Hierin liege eine Tendenz zur Ersparnis. Die vorliegenden Versuche halten aber bisher einer strengen Kritik nicht stand. Zu sicheren Resultaten hat bisher nur die Ermittlung des Kalorienbedarfs in einigen Fällen geführt. Es wurde in sorgfältiger Weise die Kalorienzufuhr in längeren Perioden bestimmt und bei einzelnen fettleibigen Individuen festgestellt, daß diese bei einer Kalorienzufuhr, bei der unter sonst gleichen äußeren Bedingungen normale Menschen nicht fettleibig würden resp. an Körpergewicht Einbuße erlitten, entweder Fett ansetzten oder nicht abnahmen. Bei dieser Methode darf nicht außer acht gelassen werden, daß auch exogene Faktoren mit hereinspielen. Der Fettleibige, dem jede Bewegung Anstrengung macht und unangenehm ist, hat es oft gelernt, mit einem Mindestmaß von Bewegung auszukommen, er sitzt und steht anders als ein normaler Mensch. Dazu kommt noch das Phlegma solcher Individuen. Es wird daher diese Methode nur dann einen sicheren Schluß auf Herabsetzung des Grundumsatzes gestatten, wenn extrem niedrige Werte gefunden werden. Dies ist in den angeführten Fällen tatsächlich der Fall. Es sind aber solche Fälle, wie v. Noorden hervorhebt, recht selten.

Wir müssen nun die Frage erörtern, ob der Nachweis einer Herabsetzung des Grundumsatzes die endogene Fettsucht charakterisiert und ob er in jedem Falle für die Annahme einer solchen notwendig ist. Beim typischen Myxödem kommt es zwar gleichzeitig mit dem Heruntergehen des Grundumsatzes immer zum Ansteigen des Körpergewichtes, aber durchaus nicht immer zur Fettsucht. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß die Gewichtszunahme auf der Anhäufung myxödematösen Gewebes und der Wasseranreicherung allein oder doch wenigstens größtenteils beruhen kann. Beim erwachsenen normalen Individuum steigt und sinkt die Nahrungsaufnahme mit dem größeren oder kleineren Bedarf. Das Körpergewicht bleibt oft auf Jahre hinaus, abgesehen von kleinen Schwankungen, konstant. Dies geschieht durch einen feinen Regulationsmechanismus, der noch nicht genügend erforscht ist. Der wichtigste Faktor in demselben ist der Appetit, allein wir essen in gewissen Zeiten oft weit mehr, als der Appetit verlangen würde, und darauf folgt nicht eine Zeit verminderten Appetits sondern vielleicht eine Zeit gesteigerten Bewegungsdrangs, dessen Ursache wir noch nicht kennen. Sollten nicht etwa bei zu großen Anforderungen an die Assimilation Stoffe entstehen, die diesen Bewegungsdrang auslösen? Wenn nun bei Herabsetzung des Grundumsatzes das Körpergewicht ansteigt, d. h. der Nahrungsbedarf nicht gleichen Schritt mit dem Umsatz hält, so scheint mir an diesem Körpergewichtsanstieg weniger das Absinken des Grundumsatzes als eine Störung des Regulationsmechanismus schuld zu sein und es ist vielleicht nicht undenkbar, daß es Formen endogener Fettsucht ohne Herabsetzung des

Grundumsatzes gibt. Bei der exogenen Fettsucht würde nach dieser Anschauung der Regulationsmechanismus willkürlich oder durch schlechte Gewohnheiten (v. Noorden) gestört, bei der endogenen Fettsucht unwillkürlich durch eine Änderung im Zusammenspiel der die Assimilation beherrschenden Faktoren. Wenn ich nun untersuche, wie weit solche Faktoren von der Funktion der Blutdrüsen abhängen, so bin ich mir bewußt, daß ich mich damit ins Gebiet der Spekulation begebe, doch sehe ich keinen anderen Weg, um die wenigen sicheren Beobachtungen, die wir auf diesem Gebiete besitzen, miteinander in Zusammenhang zu bringen. Ich muß vorerst nochmals daran erinnern, daß die Blutdrüsen sowohl auf die endogenen wie exogenen Faktoren des Gesamtumsatzes Einfluß nehmen. Anf die endogenen z. B. durch Herabsetzung der vegetativen Funktionen, auf die exogenen durch Beeinflussung des Temperaments, der Psyche, des Bewegungsdranges etc.

1. Die pankreatogene Fettsucht.

Ich möchte an die erste Stelle eine Form der Fettsucht setzen, deren Genese noch nicht bewiesen ist. Es sind nur Beobachtungen aus der Stoffwechselphysiologie und -pathologie, die die Annahme einer solchen Form wahrscheinlich machen; wenn diese Annahme aber zutrifft, dann dürften sich auch manche andere Formen der endogenen Fettsucht von dieser Seite aus leichter verstehen lassen. Die völlige Ausschaltung des Pankreas führt beim Hund zu einer beträchtlichen Erhöhung des Gaswechsels. Höhergradige Insuffizienz des Inselapparates ist beim Menschen aber nicht mit einer wesentlichen Erhöhung der Kalorienproduktion verbunden. Wenn sich also durch Gaswechselversuche bisher eine Dämpfung der Kalorienproduktion durch die Funktion des Inselapparates in übereinstimmender Weise nicht hat nachweisen lassen, so scheinen andersartige Überlegungen dem Pankreas eine wichtige Rolle im Kalorienhaushalt zuzuweisen.

v. Noorden hat zuerst eine solche Ansicht vertreten, indem er auf die Möglichkeit hinwies, daß „Glykogenfixierung und Zuckerproduktion gestört sein können, während die Fettbildung aus Kohlehydrat noch vortrefflich funktioniert. Das Fettgewebe nimmt dann das überschüssig gebildete Kohlehydrat (als Fett) auf; es besteht schon eine echte diabetische Stoffwechselstörung, aber ohne Glykosurie" (diabetogene Fettsucht).

Eine weitere Möglichkeit möchte ich in folgender Überlegung sehen.

Es ist bekannt, daß Kohlehydrat in viel höherem Umfange Eiweiß zu sparen vermag als Fett, ferner daß man mit Eiweiß und Fett allein kaum mästen kann. Starke Mast, besonders eine gleichzeitige Erhöhung des Eiweißbestandes, gelingt nur bei Zugabe von reichlich Kohlehydrat zur Kost. Kohlehydrat setzt also die Eiweißzersetzung herab. Da die spezifisch-dynamische Energie des Eiweißes viel höher ist als die von Fett und Kohlehydrat, so wird schon dadurch die mit reichlicher Nahrungsaufnahme verbundene Steigerung der Kalorienproduktion eingeschränkt. Nun unterliegt es heute keinem Zweifel mehr, daß die Assimilation der Kohlehydrate ganz unter der Herrschaft des Inselapparates steht. Es muß dem Pankreas ferner wohl auch ein direkter Einfluß auf die Assimilation von Fett zukommen, nicht nur deshalb, weil bei sehr reichlicher Kohlehydratzufuhr ein Teil desselben in Fett umgeprägt wird, sondern deshalb, weil wir beim schweren Diabetes nach reichlicher Fettzufuhr die Ausscheidung der Ketonkörper enorm ansteigen sehen. Zum Mästen gehört also ein funktionstüchtiges Pankreas. Daß wir bei fetten Leuten so oft Diabetes auftreten sehen, hat vielleicht seinen Grund darin, daß das durch lange Zeit überlastete Pankreas allmählich insuffizient

wird, abgesehen davon, daß die chronische Überfütterung oft mit anderweitigen für das Pankreas schädlichen Momenten (Alkoholismus, dauernde Hyperämie der Abdominalorgane etc.) verbunden ist.

Die bisherigen Überlegungen beziehen sich hauptsächlich auf die exogene Fettsucht. Man könnte sich aber vorstellen, daß durch eine primär verstärkte Funktion des Inselapparates der Entstehung einer Fettsucht Vorschub geleistet wird, indem die Assimilation größerer Nahrungsmengen abnorm leicht vor sich geht und es dadurch nicht zur Auslösung jener Reaktionen kommt, die beim normalen Menschen einer durch längere Zeit über den Bedarf hinausgehenden Nahrungsaufnahme entgegenwirken.

2. Die thyreogene Fettsucht.

Der Begriff der thyreogenen Fettsucht ist von Hertoghe, v. Noorden, Lorand, Ewald u. a. aufgestellt worden. Veranlassung hierzu gaben Beobachtungen von sich meist ziemlich rasch entwickelnder Fettsucht mit leichten Symptomen der Hypothyreose: leichtes Gedunsensein des Gesichtes, Apathie, Abnahme des Gedächtnisses, Schlafsucht etc. Dazu kommt oft noch ein leichter Grad von Anämie. Solche Individuen vertragen Entfettungskuren oft sehr schlecht. v. Noorden weist besonders darauf hin, daß in solchen Fällen Abmagerungskuren oft zu Schwächezuständen des Herzens führen, während eine Schilddrüsenkur von raschem Erfolg begleitet ist; die mannigfaltigen Beschwerden verschwinden, die Individuen werden lebhafter, frischer und, obwohl sie mit Appetit essen und die Nahrungsaufnahme nicht wesentlich einschränken, nehmen sie jetzt rasch an Körpergewicht ab. Es scheinen sehr verschiedenartige ätiologische Momente zu sein, die zu derartigen leichten Funktionsstörungen der Schilddrüse führen. In manchen Fällen sind häufige, in kurzen Intervallen erfolgte Geburten vorausgegangen. In anderen entwickelt sich die Fettsucht unmittelbar im Anschluß an eine überstandene Infektionskrankheit. v. Noorden erwähnt z. B. Fälle, bei denen sich nach einem Abdominaltyphus die Fettsucht unaufhaltsam entwickelte, und weist auf ähnliche Beobachtungen in der französischen Literatur hin.

Die Diagnose dieser Form der Fettsucht ist oft nicht leicht, denn die Symptome der Hypothyreose sind oft nur angedeutet. Die Berechtigung, die Ursache der Fettsucht in der Hypothyreose zu sehen, kann aber wohl in vielen solchen Fällen nicht angezweifelt werden. Sie ergibt sich aus dem ganzen Verlauf der Krankheit und aus der eklatanten Wirkung der Schilddrüsenkur, die man als eine Art Funktionsprüfung ansehen kann. Gewiß wirkt die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz auch in den Fällen von gewöhnlicher exogener Fettsucht entfettend. Der Schwerpunkt liegt aber, wie v. Noorden betont, in dem Unterschied zwischen der vollen Wirkung der Schilddrüsenkur und der Intoleranz gegen stärkere Nahrungsentziehung und, worauf ich besonders Wert legen möchte, in der hohen Toleranz für Schilddrüsenpräparate. Vom theoretischen Standpunkt ist die Annahme einer solchen thyreogenen Fettsucht wohl begründet. Man kann sich vorstellen, daß gerade bei leichteren Graden der Schilddrüseninsuffizienz die Balance zwischen Schilddrüsen- und Pankreasfunktion zugunsten der letzteren gestört wird und damit der Entstehung einer Fettsucht Vorschub geleistet wird, während bei schweren Störungen der Schilddrüsenfunktion oft alle vegetativen Funktionen hochgradig darniederliegen und damit die Nahrungsaufnahme und der Appetit beeinträchtigt werden. Die ganz allgemeine Beobachtung, daß in solchen Fällen von thyreogener Fettsucht die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate abnorm hoch liegt, weist wohl mit größter Wahrscheinlichkeit auf ein Übergewicht der Pankreasfunktion hin.

3. Die Dystrophia adiposo-genitalis.

Bei dieser Form, sei sie nun primär-genitellen oder hypophysären Ursprungs, findet sich eine charakteristische Fettverteilung, wie sie in den entsprechenden Kapiteln ausführlich beschrieben wurde. Sie beruht auf dem Wegfall oder der Abschwächung des protektiven Einflusses der interstitiellen Drüse auf die Körperformation. Diese Fettverteilung hat mit der Fettsucht an sich nichts zu tun, da sie bei solchen Individuen erhalten bleibt, wenn sie aus irgend einem Grunde stark abmagern, und da es sowohl bei sicheren Fällen von hypophysärer Dystrophie als auch bei manchen Eunuchoiden überhaupt nicht zur Entwicklung einer ausgesprochenen Fettsucht kommt, während die abnorme Fettverteilung immer vorhanden ist. Auch ein gewisser Grad von Fettdurchwachsung der Muskeln dürfte unabhängig von der Fettsucht der Dystrophie eigen sein, ebenso wie die weiche samtartige Beschaffenheit der Haut und das Verhalten der Behaarung. Tatsache aber ist, daß bei beiden Formen sich sehr häufig ev. in exzessiven Graden Fettsucht entwickelt. Ganz durchsichtig sind die auslösenden Momente wohl noch nicht. Man wird bedenken müssen, daß die Eunuchoiden ein anderes Temperament haben als normale Individuen; sie sind weniger lebhaft, haben weniger Energie, der Muskeltonus ist geringer; bei der hypophysären Dystrophie kommt noch hinzu, daß bei schwereren Fällen die vegetativen Funktionen anscheinend träger verlaufen und der Grundumsatz daher sich auf ein niedrigeres Niveau einstellt, wie ja auch die experimentellen Untersuchungen am Tier ergeben haben. Auch bei diesen Formen dürfte die Funktion des Inselapparates ein gewisses Übergewicht haben, wenigstens hat sich, wie früher ausführlich beschrieben wurde, in fast allen Fällen eine auffallend hohe Toleranz für Kohlehydrate gefunden. Bei den innigen pathologischen Korrelationen zwischen glandulärer Hypophyse und Thyreoidea kann bei manchen Fällen der hypophysären Dystrophie wohl auch ein thyreogenes Moment mit hereinspielen. Für gewöhnlich scheint dies nicht der Fall zu sein, wenigstens ist der Erfolg einer Schilddrüsenkur in solchen Fällen meist nicht eklatanter als bei gewöhnlichen Fettleibigen und die Toleranz für Schilddrüsenzufuhr liegt nicht wesentlich höher. Es liegen mehrfach Angaben in der Literatur vor, daß in solchen Fällen von hypophysärer Dystrophie die perorale Darreichung von Hypophysentabletten oder ev. eine Kombination mit Keimdrüsensubstanz von Erfolg begleitet war.

4. Die epiphysäre Fettsucht.

Ob die Aufstellung einer solchen Form gerechtfertigt ist, ist wohl noch zweifelhaft. Es ist allerdings auffallend, daß mit der Entwicklung von Epiphysentumoren bei Erwachsenen sich häufig Fettsucht entwickelt. Auch diese kann exzessive Grade erreichen. Es ist naheliegend daran zu denken, daß sie durch Funktionsbeeinträchtigung der benachbarten Hypophyse zustande kommt. Tatsächlich fand sich in dem Falle von Raymond und Claude die Hypophyse stark abgeplattet. Man müßte dann wohl in allen Fällen die anderen charakteristischen Symptome der hypophysären Dystrophie erwarten. Aus der meist nur ungenauen Beschreibung der in der Literatur vorliegenden Fälle habe ich bisher keinen sicheren Anhaltspunkt hierfür gewinnen können.

B. Die Adipositas dolorosa.

Historisches. Im Jahre 1888 resp. 1892 beschrieb Dercum ein Krankheitsbild, das durch eine eigentümliche Form der Verfettung und durch die Schmerz-

haftigkeit der Fettmassen ausgezeichnet ist. Später kamen durch Vitaut noch zwei weitere Kardinalsymptome nämlich die Asthenie und gewisse psychische Veränderungen hinzu. Dereum sah die Ursache dieser Krankheit in einer besonderen Form von Dysthyreoidie; seither sind zahlreiche einschlägige Fälle mitgeteilt worden; die meisten Autoren halten an der Blutdrüsenpathogenese dieser Erkrankung fest, doch haben sich andere besonders französische Autoren gegen die Aufstellung dieses Syndroms als Krankheit sui generis gewendet, indem sie die Ansicht vertreten, daß von diesem Syndrom Übergänge zu den verschiedenen Formen der Lipomatose und zu den trophischen Ödemen herüberleiten. Neuerdings ist Lyon sogar der Ansicht, daß auch die verschiedenen Formen der Fettsucht und die der Lipomatose ohne scharfe Grenze ineinander



Abb. 98. Fall von Adipositas dolorosa (Beob. LXX).

übergehen. Viele Autoren nehmen einen nervös trophischen Ursprung dieses Syndroms an.

Bevor ich auf die Schilderung des Syndroms eingehe, möchte ich erst einen einschlägigen Fall mitteilen.

Beobachtung LXX: B. Fr., 56 Jahre alt. Eintritt in die I. med. Klinik am 3. Sept 1912. Die Eltern des Patienten waren beide fettleibig. Von 5 Brüdern sind 3, von 4 Schwestern 2 sehr fettleibig. Nach der Angabe des Sohnes ist die Lokalisation des Fettes bei den fettleibigen Verwandten nicht die gleiche wie bei dem Patienten. Die 4 Kinder sind nicht adipos. Von Diabetes oder Gicht in der Familie ist nichts bekannt. Der Patient war als Kind und Jüngling gesund. Die Fettsucht begann sich während des Militärdienstes zu entwickeln, besonders aber nachher, als der Patient eine sitzende Lebensweise hatte; er war Gastwirt und aß und trank sehr viel, bis 4½ l Wein täglich, er war auch starker Raucher. Vom 35. Lebensjahr an wurde die Fettsucht besonders stark. Das Fett entwickelte sich an den Schultern, am Oberarm, am Thorax und am Beckengürtel in dicken Wülsten, während Vorderarme und Hände sowie Unterschenkel und Füße mager blieben. Seit ungefähr 10 Jahren traten

oft Atembeschwerden und Schwindel besonders beim Treppensteigen und bei längeren Märschen auf. In der letzten Zeit konnte er deshalb nur noch wenig gehen. Der Appetit wurde sehr gering, er nahm fast nur noch flüssige Nahrung zu sich. Im Frühjahr 1912 wog er noch 140 kg. Seither nahm er um ca 30 kg ab. Seit längerer Zeit bestehen Schmerzen in den Extremitäten und besonders in den Fettwülsten, ferner Schmerzen in der Lebergegend, in den letzten Wochen täglich mehrmals Erbrechen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, ferner Aufstoßen, seit 5 Jahren völlige Impotenz und Fehlen der Libido, die schon seit sehr langer Zeit nur sehr mäßig entwickelt war.

Der Kranke wiegt jetzt 105 kg und nahm bis zum 25. 9. um weitere 3 kg ab. Die Körperlänge beträgt 170 cm, die Spannweite 169 cm, der größte Bauchumfang

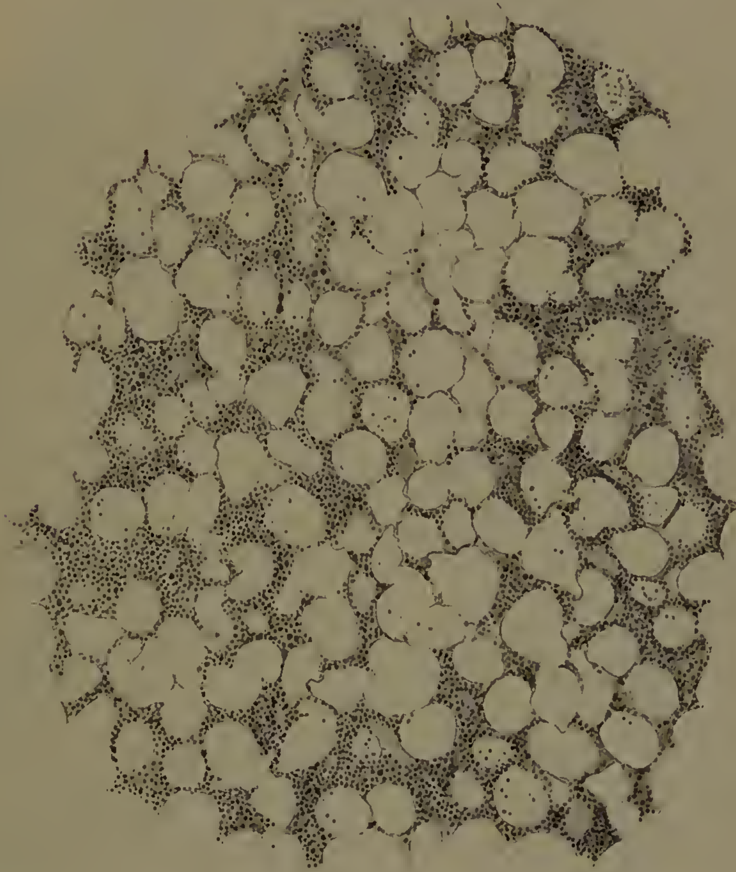


Abb. 99. Entzündliche Veränderung des Fettgewebes bei einem Fall von Adipositas dolorosa (Beob. LXX).

124 cm. Es finden sich monströse Fettansammlungen an den Oberarmen und den Außenseiten der Schultern, ferner auch an der Innenseite der Oberarme, ferner ein dicker Fettwulst über der Vertebra prominens (ein richtiger Fettnacken), ferner an der Außenseite der Nates und der Oberschenkel; die mageren Vorderarme und Unterschenkel stehen ebenso wie die mageren Hände und Füße zu den gewaltigen Fettansammlungen am Schulter- und Beckengürtel in eigentümlichem Kontrast. Der Patient sieht infolge derselben wie ein Athlet aus, bei genauer Betrachtung zeigt sich aber der Körperbau grazil, Brustkorb und Beckengürtel sind nicht abnorm breit. Der Umfang um die Schultern beträgt infolge der mächtigen Fettwülste 128 cm. Der Umfang des Leibes handbreit unter dem Processus xiphoides beträgt 122, der größte Umfang des Thorax 123, der größte Umfang des Oberarmes beiderseits 40 cm. An der Innenseite der Vorderarme lassen sich beiderseits mehrere ca. nußgroße symmetrische Fettknoten tasten, am reichlichsten ist das Fett am oberen Teile des Thorax, in der Gegend der Mamillen und rückwärts über den Schulternblättern angehäuft, so daß es sich vorne in zwei mächtigen, schräg nach außen und unten verlaufenden Falten, rückwärts in mehreren schräg und horizontal verlaufenden Falten drapiert. Von der Taille an beginnt das Fett wieder mächtiger

zu werden, so daß es weiter unten wie eine Schürze über die Symphyse herabhängt und das Genitale halb verdeckt.

Auch seitlich über den beiden Darmbeinschaufeln finden sich mächtige, nach unten in Falten sich abgrenzende Fetthöcker. An der Außenseite der Oberschenkel läßt sich bei der Palpation eine mehr diffuse Einlagerung von derbem knotigen Fett erkennen. An der Innenseite findet sich je ein mächtiger Fettknoten. Die Fettverteilung ist überall streng symmetrisch. An manchen Stellen finden sich dicke

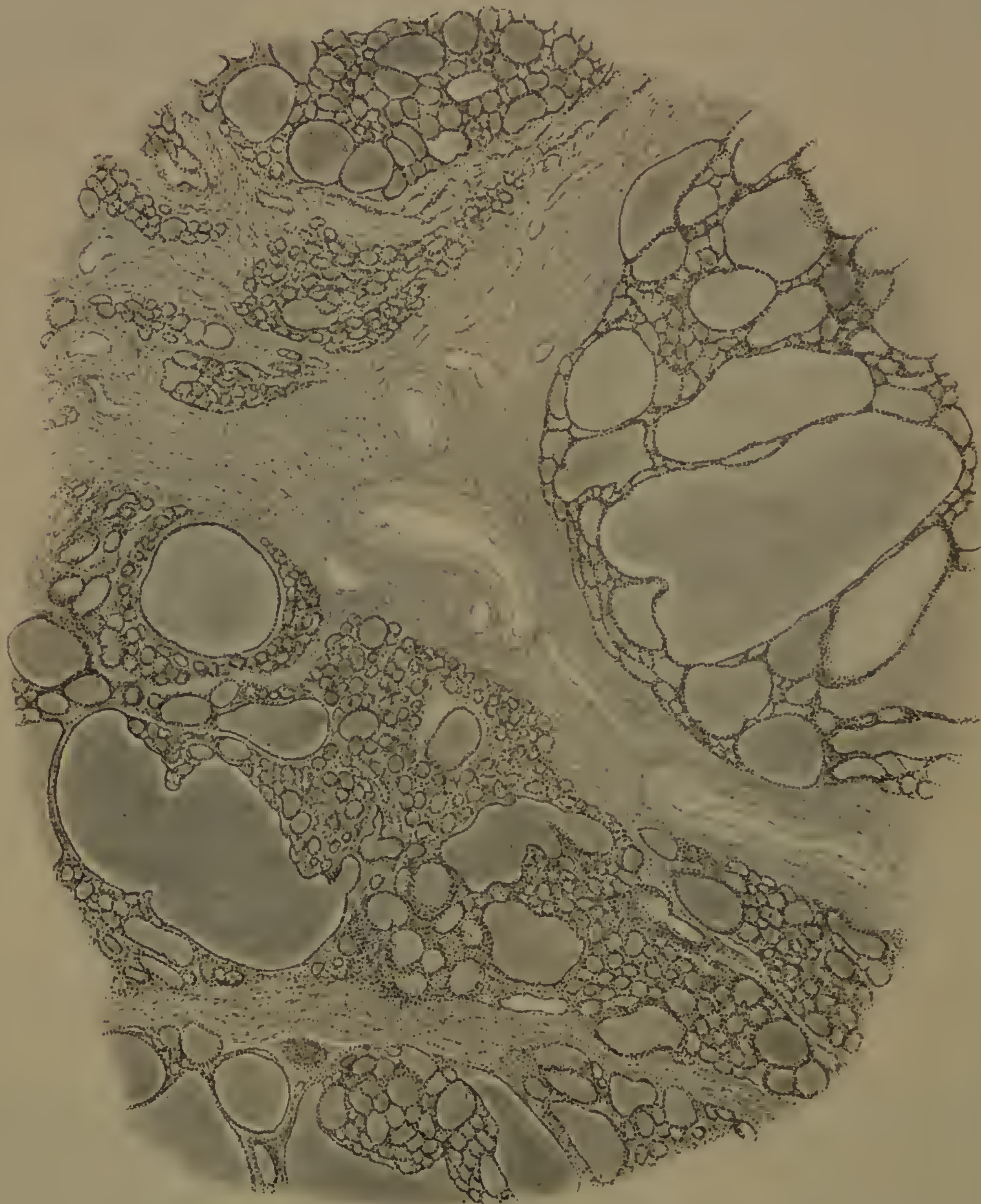


Abb. 100. Schilddrüse bei einem Falle von Adipositas dolorosa (Beob. LXX).

symmetrisch gelagerte Fettknoten von Hühnerei- bis Apfelgröße. Oft sind die Knoten kleiner, oft sind unter dem palpierenden Finger nur kleine Knötchen zu fühlen. Über den Fettwülsten sind überall in der Haut ektasierte Venen zu sehen, es läßt sich dabei deutlich erkennen, daß das Fett träubchenförmig den Venen in ihrem ganzen Verlauf ansitzt. Hier ist auch das Fett besonders schmerzhaft.

Der linke Lappen der Schilddrüse zeigt eine ca. gänseeigroße Struma.

Der Leberrand ist drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, hart. Im Harn findet sich reichlich Urobilin und Spuren von Eiweiß.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie (100 g D) negativ.

Nach Injektion von 3 resp. später von 5 ccm Pituitrinum glandulare tritt keine Temperatursteigerung auf.

Der Blutzuckergehalt ist normal.

Blutbefund: Leukocyten 12 000, davon
Neutro. 50 %,
Lymphocyt. 42 %,
gr. Mono. 6 %
Eos. 2 %;

röntgenologisch findet sich die Aorta 7 cm, das Herz 13,5 cm breit.



Abb. 101. Hypophyse bei einem Fall von Adipositas dolorosa. (Beob. LXX.)

Das Genitale zeigt nichts Besonderes.

Die Sella turcica erweist sich röntgenologisch normal groß.

Nervenstatus. Der Augenhintergrund ist normal. Die Pupillen reagieren prompt, Patellarreflexe beiderseits schwach, Bauchdecken und Kremasterreflexe normal. Kein Babinski, kein Romberg. Leichte Parese des rechten Nervus facialis. Deutlicher Tremor alcoholicus. Rohe Kraft der Muskeln herabgesetzt. Gang etwas unsicher, Sensibilität nicht wesentlich gestört.

Die mikroskopische Untersuchung eines exzidierten Fettstückes ergab: ausgesprochene perivaskuläre Infiltration, hauptsächlich aus mononukleären, teilweise auch aus polynukleären Zellen bestehend. Besonders deutlich ist diese Infiltration im interstitiellen Bindegewebe zwischen den einzelnen Fettläppchen, doch finden

sich kleinste perivaskuläre Infiltrate auch um die Kapillaren zwischen den Fettzellen selbst. (Abb. 99.)

Der Kranke verfiel sehr rasch. Er war bald zeitlich und örtlich nicht mehr orientiert, es traten Gesichtshallucinationen auf, er sprach wirr, glaubte sich auf Reisen, pfiff und lärmte besonders in der Nacht. Anscheinend traten beim Blick nach links Doppelbilder auf. Leichte Parese des Abducens links. Die Nahrungsaufnahme wurde immer geringer, Nährklysmen wurden nicht behalten. Bisweilen Erbrechen. Der Puls beschleunigt, klein, weich, Herzmittel versagten. Zum Schluß entwickelte sich eine ulzeröse Pharyngitis, später bronchitische Geräusche, unter zunehmender Herzschwäche trat der Tod ein.

Sektionsbefund (Assistent Dr. Schopper): Hypertrophische Leberzirrhose mit mäßiger Vergrößerung des Organs und gleichmäßig granulierter Ober- und Schnittfläche. Hochgradige Fettinfiltration des Herzens in Form knotenartiger Fettläppchen

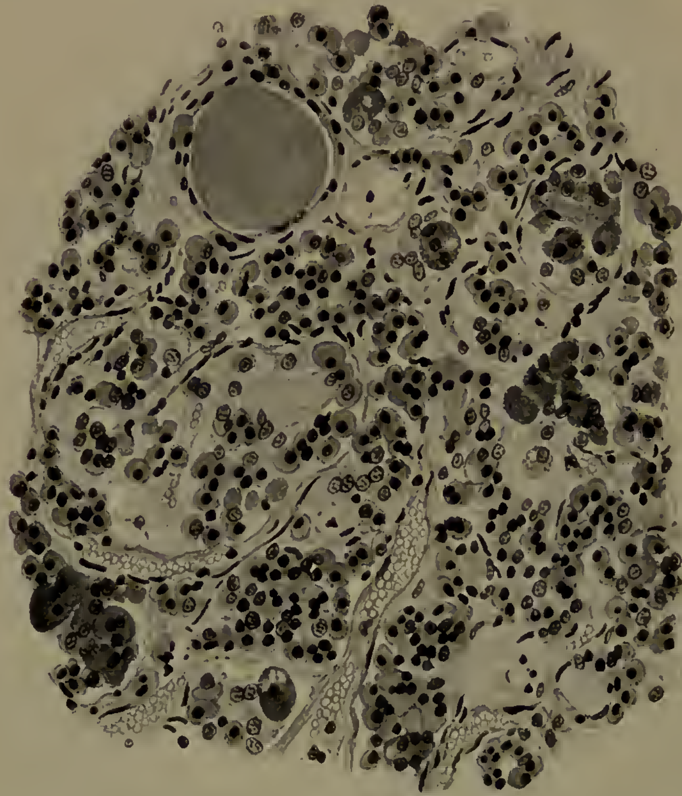


Abb. 102. Hypophysenvorderlappen bei einem Fall von Adipositas dolorosa. (Beob. LXX.)

mit Vordringen des Fettes bis an das Endokard. Concretio cordis cum pericardio, Vermehrung des Fettes auch am Herzbeutel, Hypostase der Lunge etc. Chronischer Hydrocephalus internus mit granulöser Verdickung des Ependyms. Geringe fettige Degeneration der Nieren und des Myokards. Akuter Milztumor. Ulzeröse Pharyngitis. Hochgradige Atheromatose der Aorta. Geringe Sklerose der peripheren Arterien.

Die Fettverteilung entspricht der klinischen Beschreibung. Das Fett ist von gelblich grauer Farbe, derber Konsistenz mit einzelnen makroskopisch eben wahrnehmbaren Streifen und Fleckchen von weißgrauer Färbung.

Die Hypophyse ist eher klein, sonst makroskopisch normal.

Die Schilddrüse ist makroskopisch größtenteils ganz normal, im linken Lappen findet sich ein gänseeigroßer strumöser Knoten.

Die Nebennieren sind makroskopisch normal.

Auch an den Keimdrüsen findet sich nichts Besonderes. Das Pankreas ist makroskopisch normal.

Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas und der Nebennieren ergab vollständig normale Verhältnisse. Die mikroskopische Untersuchung der Schilddrüse ergab, wie die nebenstehende Abbildung zeigt, eine Kolloidstruma doch findet sich überall noch reichlich Schilddrüsengewebe von normaler Beschaffenheit. (Abb. 100.)

Auch die mikroskopische Untersuchung der Hypophyse zeigte sowohl im glandulären wie im nervösen Lappen und in der Pars intermedia normale Verhältnisse.

Abb. 101 zeigt ein Übersichtsbild.

Abb. 102 zeigt bei stärkerer Vergrößerung einen Schnitt aus dem glandulären Teil.

Auch ein weiteres Stück Fettgewebe wurde mikroskopisch untersucht; in diesem Schnitt zeigt sich die perivaskuläre Infiltration deutlicher an den großen Gefäßen entwickelt, siehe Abb. 103.

Symptomatologie. Die Adipositas oder Adiposis dolorosa findet sich häufiger bei Frauen als bei Männern. Ihr Beginn fällt gewöhnlich zwischen das 45. und 60. Lebensjahr. Bei Frauen setzt die Krankheit oft mit der Meno-

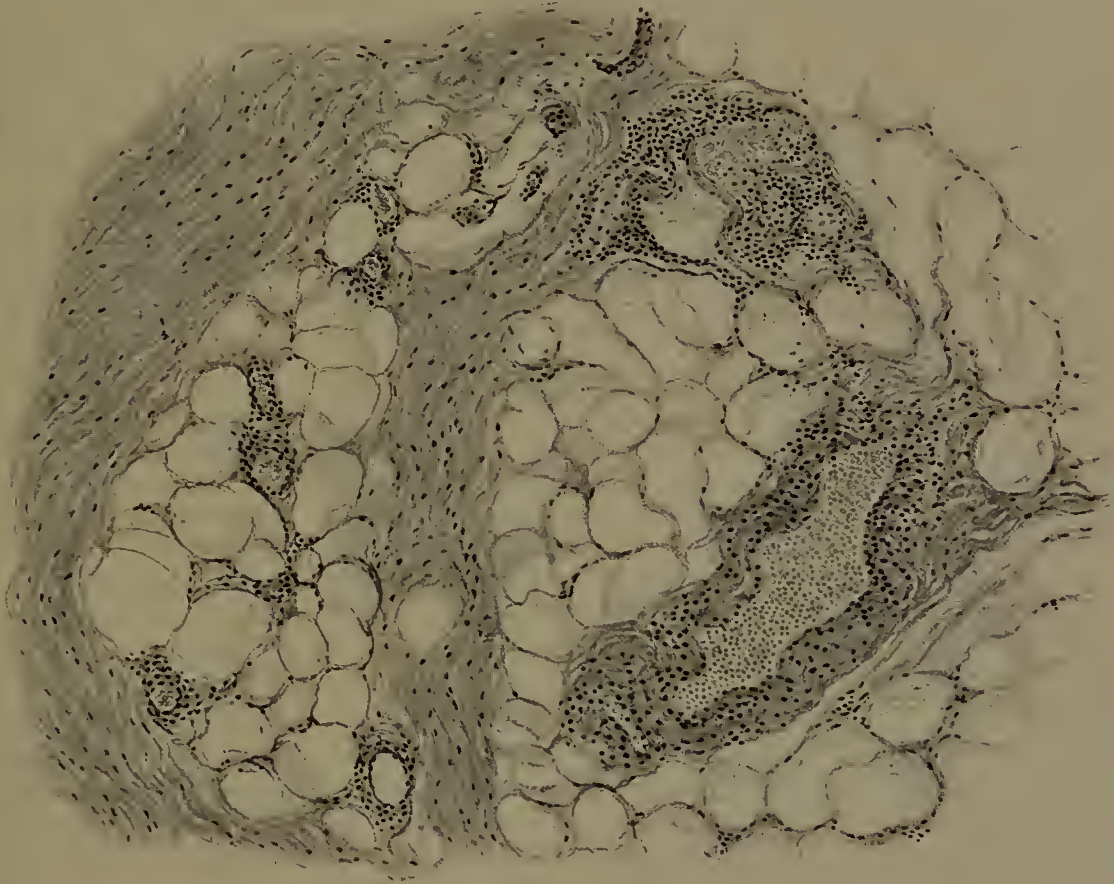


Abb. 103. Perivaskuläre Infiltration im Fettgewebe bei einem Fall von Adipositas dolorosa. (Beob. LXX.)

pause ein. Es gibt aber auch einzelne Fälle, bei denen der Beginn in die frühe Jugend fiel; in einem Falle von White begann die Krankheit im 11. Lebensjahr. Als Kardinalsymptom der Krankheit werden angesehen: die Fettumoren, die Schmerzhaftigkeit des Fettes auf Druck oder spontan (Dercum), die Asthenie und die psychischen Veränderungen (Vitaut). Daneben werden noch eine Reihe akzessorischer Symptome beschrieben, die hauptsächlich in Störungen von seiten der motorischen, sensorischen und vegetativen Nerven bestehen.

Die Verteilung der Fettumoren kann sehr verschiedenartig sein. Vitaut unterschied zuerst:

a) Knotenförmige, asymmetrisch in und unter der Haut verteilte Fetttumoren; lipomatose nodulaire,

b) umschriebene diffuse, unscharf abgrenzbare Fettwucherungen, lipomatose diffuse localisée,

c) allgemeine diffuse Fettwucherungen, lipomatose diffuse générale; diese ist am häufigsten, das Fett ist aber dabei nicht wie bei der gewöhnlichen Adipositas gleichmäßig verteilt, die Haut zeigt vielmehr eine unebene Beschaffenheit. Die Fettmassen fühlen sich höckerig an, wie ein Bündel von Würmern (Dercum), dabei sind die Fettmassen besonders an jenen Stellen, wo ein Druck ausgeübt wird, z. B. in der Taille oder dort, wo die Strumpfbänder sitzen, durch tiefe Furchen von einander getrennt.

Bei der lipomatose diffuse localisée finden sich die Fettansammlungen meistens nur am Stamm und an dem proximalen Drittel der Extremitäten. Die Fetteinlagerungen können in solchen Fällen ganz exzessiv sein und dann schürzenförmig herabhängen, z. B. in einem Falle von Dercum und Mac Carthy, bei dem die Fettschwarten seitlich über die Hüften und rückwärts über die Nates in dicken Falten herabhingen, oder in einem Falle von Löning und Fuß, bei dem die Fettmassen vom Bauch und der Lendengegend fast bis zum unteren Drittel des Oberschenkels herabhingen.

Bei der nodulären Form sind Hals und Gesicht, ebenso Hände und Füße ev. auch Vorderarme und Unterschenkel vollkommen frei; letztere sind dabei oft sehr mager. In einem Fall von Debove fanden sich hauptsächlich an der Außenseite der Oberarme symmetrisch gelagerte bis taubeneigroße Fettknoten. Die Hände waren vollständig frei. Diese Fettknoten können multipel oder symmetrisch angeordnet sein.

Bei genauer Betrachtung der mitgeteilten Fälle sieht man, daß zwischen diesen drei Typen alle möglichen Übergänge vorkommen. Dies ist schon von Weiß betont worden; die Einteilung hat daher wenig Wert. Ich verweise auf den oben ausführlich mitgeteilten Fall, der eine Kombination der lipomatose nodulaire und der lipomatose diffuse localisée darstellt.

Das zweite Kardinalsymptom besteht in der Schmerzhaftigkeit des Fettes. In manchen Fällen besteht ein Gefühl von heftigem Brennen „wie wenn Hunde das Fleisch vom Körper reißen würden“ (Haškovec), in anderen Fällen treten die Schmerzen anfallsweise, unter Umständen schon vor dem Sichtbarwerden der Fettinfiltrate auf. In anderen Fällen schießen während der Schmerzattacken Blasen auf. In anderen Fällen fehlen Spontanschmerzen, die Fettinfiltrate sind nur auf Druck stark schmerzhaft, in meinem Falle war die Schmerzhaftigkeit der Fettinfiltrate hauptsächlich an die Umgebung der erweiterten Venen gebunden. Es sind auch einzelne sonst typische Fälle beschrieben, bei denen die Druckschmerzhaftigkeit überhaupt nur gering war.

Die Asthenie ist in allen Fällen mehr oder weniger deutlich ausgesprochen. In dem oben beschriebenen Falle war die Muskelschwäche so groß, daß der Kranke kaum einige Schritte gehen konnte.

Psychische Veränderungen sind zwar sehr häufig, aber nicht konstant. Der Fall von Löning und Fuß, eine 66jährige Frau, bei der die Krankheit schon seit ca. 12 Jahren bestand, war geistig vollkommen normal und rege. Die psychischen Veränderungen sind sehr verschiedenartig. In manchen Fällen wurden Halluzinationen, Erregungszustände, in anderen, wie z. B. in einem Falle von Ballet depressiv melancholische Zuständen beobachtet. Auch die akzessorischen Symptome sind sehr verschiedenartig und nicht konstant. Von seiten der motorischen Nerven werden Tremor (Alkoholismus), Verlangsamung der Sprache, Veränderung, besonders Herabsetzung der Reflexe beobachtet. Von seiten der sensorischen Nerven wurden Hyper- und Parästhesien, Störungen der Sensibilität etc., von seiten der vegetativen Nerven oft vasomotorische Symptome wie Dermographismus, ferner Tachykardie, Dyspnoe, Anidrosis, Hyper-

idrosis angegeben. Ferner trophische Störungen, wie frühzeitiges Ergrauen der Haare, ferner von seiten des Gefäßsystems Hämorrhagien, Neigung zu Nasenbluten, Purpura etc. Es sind, wie man sieht, sehr verschiedenartige Symptome in dieser Gruppe zusammengefaßt worden. Da es sich meist um ältere Leute mit Fettherz und schwerem Alkoholismus handelt, so werden viele dieser Symptome dadurch schon ohne weiteres verständlich.

Untersuchungen über den Stoffwechsel sind bisher noch sehr spärlich. Schwenckenbecher beobachtete 2 Fälle, bei denen das Körpergewicht erst abzusinken begann, als die Kalorienzufuhr nur noch 19 Kalorien pro kg betrug. In manchen Fällen wird Polydipsie, in anderen Herabsetzung der Körpertemperatur angegeben.

Pathologische Anatomie. Es liegen schon eine Reihe von Autopsien vor, auf die ich hier etwas genauer eingehen will, da es für die Besprechung der Pathogenese notwendig ist.

Dercum hat 2 Fälle beschrieben, bei denen sich makroskopisch Vergrößerung und kalkige Infiltration der Schilddrüse fand. In einem Falle von Dercum fand sich gleichmäßige Atrophie der Schilddrüse und ausgebreitete interstitielle Neuritis der peripheren Nerven in den Fettdepots. In einem Falle von Burr fanden sich degenerative Veränderungen in vielen Drüsenläppchen der Schilddrüse, daneben ein Gliom der Hypophyse, ferner interstitielle Neuritis, Sklerose der Leber und Atrophie der Ovarien. In einem Fall von Dercum und Mac Carthy war die Schilddrüse normal, es fand sich ein Adenokarzinom der Hypophyse, Vergrößerung der rechten Nebenniere, Hämolymphdrüsen im Fettgewebe, interstitielle Neuritis, Hypoplasie der Hoden und akute parenchymatöse Nephritis. In einem Falle von Guillain und Alquier fand sich die Schilddrüse vergrößert, das Bindegewebe in derselben vermehrt. Die Hypophyse war ebenfalls vergrößert, das Bindegewebe im glandulären Teil vermehrt, dabei sollen die eosinophilen und basophilen Zellen vermehrt gewesen sein, Veränderungen, die diese beiden Autoren an ein Alveolarkarzinom erinnerten. In einem Falle von Price fanden sich in der Schilddrüse entzündliche Veränderungen, ebensolche in der Hypophyse (alveoläres oder glanduläres Karzinom?) und interstitielle Neuritis. In einem zweiten Falle fand sich in der Schilddrüse viel Bindegewebe, die Acini waren dilatiert, die Hypophyse zeigte ähnliche aber nicht wesentliche Veränderungen. Im Fettgewebe fanden sich keine besonderen Veränderungen. In einem Falle von Löning und Fuß war die Schilddrüse derb, in weißgelbliches schwieliges Gewebe umgewandelt, mikroskopisch fanden sich Verschmälerung der Drüsenzellen und Rundzelleninfiltrate, die Hypophyse war klein, weich, unverändert. In meinem Falle endlich fanden sich in den Blutdrüsen keine wesentlichen Veränderungen. Man kann wohl der Kolloidstruma kaum eine besondere Bedeutung zuerkennen; es fanden sich perivaskuläre Infiltrate im Fettgewebe und Leberzirrhose.

Fassen wir die autoptischen Befunde nochmals zusammen, so ergibt sich folgendes. Unter 11 Fällen wurden 9mal Veränderungen der Schilddrüse hauptsächlich chronisch entzündlicher Natur gefunden. Die Hypophyse wurde in 7 Fällen mikroskopisch untersucht. Unter diesen fanden sich 5mal Veränderungen, und zwar sehr verschiedener Natur (Rundzelleninfiltration, Sklerose, Adenokarzinom, Gliom). Auch in den Keimdrüsen fand sich bisweilen Sklerose, außerdem wurden Ovarialcysten, einmal Hypoplasie der Hoden gefunden. Leber und Milz zeigten oft zirrhotische, die Nieren bisweilen interstitiell entzündliche Veränderungen. Die mikroskopische Untersuchung des Fettes ergab sowohl im diffus verteilten Fett als auch in den eingekapselten Lipomen oft reichlich Bindegewebe. Ferner in einigen Fällen neugebildete Hämolymphknötchen oder perivaskuläre entzündliche Infiltration. In anderen Fällen

fanden sich überhaupt keine entzündlichen Veränderungen. Sehr häufig fand sich ferner interstitielle Neuritis (unter 7 untersuchten Fällen 6mal), sowohl in den feinen im Fettgewebe selbst verlaufenden Nervenstämmchen, aber auch in den Nerven der Muskeln. In einem Fall fand sich Degeneration der Gollschen Stränge.

Pathogenese. Die Ansichten der Autoren über die Pathogenese der Adipositas dolorosa sind sehr verschieden. Dercum sah die Ursache der Erkrankung in einer Art Dysthyreoidie, durch die es zur Herabsetzung der Fettverbrennung und zu entzündlichen Veränderungen der Nerven käme. In ähnlicher Weise äußert sich Vitaut. Die meisten Autoren nehmen eine chronische Intoxikation an, deren Ursache sie in einer Störung der Blutdrüsenfunktion sehen (Price, Ballet, Miquel), doch sind sie darüber nicht einig, welche Blutdrüse hauptsächlich anzuschuldigen sei. Price glaubt z. B. daß die Hypophyse neben der Schilddrüse besonderen Anteil habe, Ballet hält die Mitbeteiligung der Schilddrüse für unwahrscheinlich und denkt an Störungen anderer Blutdrüsen etc. Debove stellt zuerst das Nervensystem in den Mittelpunkt der Pathogenese. Strübing und Thimm fassen die Krankheit als Trophoneurose, Haškovec als zentrale Trophoneurose auf. Sicard und Roussy denken an eine Beteiligung der Ovarien, da sie in zwei verhältnismäßig jugendlichen Fällen die Krankheit sich nach der Ovariotomie entwickeln sahen. Schwenckenbecher glaubt an eine endogene Fettsucht, die Fettwucherungen sollen auf die kleinen Gefäße und Nerven drücken, wodurch es zu zirkumskripten Zirkulationsstörungen und Parästhesien komme. Man sieht, daß die Ansichten über die Pathogenese dieser Erkrankung weit auseinandergehen.

Bevor ich die Bedeutung des Blutdrüsensystems für diese Erkrankung diskutiere, möchte ich noch einige Bemerkungen über die Beziehungen derselben zur Lipomatose vorausschicken. Es ist von französischen und deutschen Autoren die Ansicht vertreten worden, daß die Adiposis dolorosa keine Krankheit sui generis, sondern nur ein Syndrom sei, das zur großen Gruppe der Lipomatosen und der Trophödeme gehöre. Zuerst hat meines Wissens Köttnitz darauf hingewiesen, daß bei den symmetrischen Lipomen sehr häufig konstitutionelle Störungen, wie nervöse Symptome, rheumatoide Schmerzen etc. vorkommen. Er beschreibt einen Fall, bei dem die Menopause verfrüht einsetzte und zur Zeit der fälligen Menses mehrmals symmetrische Lipome sich entwickelten, deren Eruption mit Schmerzen in den betreffenden Körpergegenden einherging. Schon Köttnitz hält die Adipositas dolorosa für eine Trophoneurose und glaubt, daß alle Übergänge zu den schmerzenden symmetrischen Lipomen vorkommen. Auch Cheinisse und Fulconis behaupten die Identität dieser beiden Krankheiten. Nachdem Potain und Mathieu Übergänge von den neuropathischen Ödemen zu den Pseudolipomen und sogar zum echten Lipom angenommen hatten, ist besonders Strübing und nach ihm Thimm dafür eingetreten, daß die neuropathischen Ödeme (Oedeme blanc und bleu), die multiplen Lipomatosen, die symmetrischen diffusen Lipomatosen und endlich die schmerzenden Lipome einer großen Gruppe von Krankheiten angehören, denen „derselbe Grundprozeß zugrunde liegt“. Auch Miquel hat ausführlich zu begründen gesucht, daß das oedème neuropathique Mathieu, das oedème segmentaire Debove, das chronische Trophoedeme Meige und das Pseudooedème catatonique Dide mit der Adipositas dolorosa zusammen eine große Gruppe bilden, deren Ursache er in Veränderungen des Nervensystems und der Blutdrüsen sucht. Für eine ähnliche Anschauung ist neuerdings auch Lyon unter sorgfältiger Zusammenstellung der Literatur und unter Beibringung neuen Materials eingetreten.

Die Anschauung, daß zwischen den symmetrischen schmerzhaften Lipomen und der Adiposis dolorosa fließende Übergänge vorkommen, ist durch die Arbeiten

der letzten Jahre sehr gestützt worden. Schon unter den zirkumskripten über den ganzen Körper oft in großer Anzahl verbreiteten Lipomen gibt es, worauf besonders Launois und Bensaude hinweisen, solche, die druckschmerzhaft sind und ev. mit spontanen neuralgiformen Schmerzen einhergehen. Bei den symmetrischen Lipomen tritt das konstitutionelle Moment meist noch viel stärker hervor. Hier finden sich häufig Erscheinungen der Asthenie, ferner vasomotorische Störungen, besonders bläulichrote Verfärbung der Haut über den Knoten, Parästhesien, selbst psychische Störungen. Auch findet sich in solchen Fällen das hereditäre und familiäre Moment oft stark ausgesprochen. Als ein Beispiel führe ich einen Fall von Lyon (Fall 11) an. Bei zwei Schwestern traten symmetrische schmerzhafte Lipome in der Pubertätszeit auf und erreichten ihre volle Entwicklung in der Reife. Dabei bestanden rheumatoide Schmerzen, Dysmenorrhoe und geistige Minderwertigkeit. Nach Lyon finden sich in solchen Lipomen bisweilen auch ähnliche Lymphknötchen, wie man ihnen bei der Adipositas dolorosa begegnet. Daß bei der Adipositas dolorosa die Fettverteilung streng symmetrisch sein kann, zeigt der oben ausführlich mitgeteilte Fall. Eine ganz ähnliche Fettverteilung findet sich in einem Falle von Dercum und Mac Carthy. Dazu kommt noch, daß in meinem Falle bis gänseeigroße, streng symmetrisch angeordnete Lipome vorhanden waren. Auch in einem Falle von Bochroch ist dieser Typus der Fettverteilung vorhanden.

Darüber, ob auch Übergänge zwischen der Lipomatose und dem Trophödem bestehen, maße ich mir kein Urteil zu. Ich will nur einige merkwürdige Befunde registrieren. Strübing fand in einem Falle von Trophödem bei der mikroskopischen Untersuchung überhaupt kein Ödem, sondern nur Fett mit auffallend großen Fettzellen. Haškovec beschreibt einen Fall, bei dem mit dem Beginn der Menopause Schmerzen im Rücken und in den Gliedern, Schwächeanfälle und dann Ödeme auftraten, die immer wiederkehrend sich an heftige Schmerzattacken anschlossen. An Stelle der Ödeme entwickelte sich dann allmählich eine schmerzhafte Hyperplasie des Unterhautfettgewebes. Haškovec deutet diesen Fall als Übergang einer vasomotorischen Neurose oder eines akuten Ödems in eine Trophoneurose. Man wird aber berücksichtigen müssen, daß die akuten Ödeme meist eine ganz andere Lokalisation zeigen als die symmetrischen Lipome. Auch Kombination von Adiposis dolorosa mit anderen Erkrankungen, die man als Trophoneurosen auffaßt z. B. mit dem Xanthelasma, sind bekannt. Debove hat einen solchen Fall beschrieben.

Was nun endlich die Bedeutung des Blutdrüsensystems in der Pathogenese der Adipositas dolorosa anbelangt, so scheint mir diese sehr zweifelhaft zu sein. Die pathologisch-anatomischen Befunde an den Blutdrüsen sind sehr verschiedenartig. Man hat, wie wir vorhin gesehen haben, ziemlich häufig degenerative und besonders chronisch entzündliche Veränderungen in manchen Blutdrüsen, besonders in der Schilddrüse und in der Hypophyse gefunden. (Die Befunde von Adenokarzinom oder Gliom der Hypophyse dürften wohl ein zufälliges Zusammentreffen sein.)

Derartige chronisch entzündliche Veränderungen scheinen mir durchaus nicht merkwürdig, da man dieselben bei dieser Krankheit auch sonst in vielen Organen findet. Zirrhotische Veränderungen in Leber und Milz, chronische Entzündung in den Nerven etc. gehören zu den häufigsten Befunden und werden zum Teil schon durch den oft vorhandenen Alkoholismus erklärt. Die thyreogene Fettsucht, eine milde Form des Myxödems, unterscheidet sich in ihrem klinischen Verhalten weit von dem Bild der Adiposis dolorosa. Gleichzeitige Sklerose der Schilddrüse und der Hypophyse führt zu einer Kombination von Myxödem und Kachexie, ein Krankheitsbild, das mit der Adipositas dolorosa nichts zu tun hat. Für die Beteiligung irgend einer anderen Blutdrüse scheint mir vorderhand

kein Anhaltspunkt vorzuliegen. Der Annahme von Lyon, daß alle Formen der Fettsucht und der Lipomatose ihren Ursprung in einer Korrelationsstörung der Blutdrüsen haben, möchte ich nicht beipflichten. Hier wird zu Verschiedenartiges in einen Topf geworfen. Die Annahme der Störung der Korrelation der Blutdrüsen als Krankheitsursache ohne entsprechendes pathologisch-anatomisches Korrelat ist ein vager Begriff, der ein tieferes Eindringen in die Pathogenese solcher Krankheiten nur erschwert. So bleibt vorderhand doch nur die Annahme einer Trophoneurose übrig, doch verhehle ich mir nicht, daß mit dieser Annahme vorderhand nicht viel gewonnen ist.

Es sind noch andere trophische Störungen des Fettgewebes beschrieben worden, ich will hier kurz eine referieren, wenngleich sie mit dem Blutdrüsensystem noch weniger zu tun haben dürften als die Adipositas dolorosa. Pic und Gardère haben zuerst auf eine eigentümlich trophische Störung hingewiesen, die Simons neuerdings als Lipodystrophia progressiva bezeichnet hat. Es handelt sich um symmetrischen Fettschwund im Gesicht und den Armen, gleichzeitig mit allmählich zunehmender Adipositas in der Gesäßgegend und an den Oberschenkeln. Sensible und vasomotorische Störungen fehlten. Die Untersuchung des Grundumsatzes im Falle Simons ergab normale Verhältnisse.

Bei der **Differentialdiagnose** der Adipositas dolorosa gegenüber dem Myxödem ist zu berücksichtigen, daß bei letzterem besonders Schwellungen im Gesicht vorhanden sind, gegenüber dem Trophödem, daß dieses meist in einem früheren Lebensalter auftritt, daß die Ödeme meist einseitig sind und daß Hände, Füße, Vorderarme und Unterschenkel gewöhnlich mitergriffen werden, gegenüber der Neurofibromatose von Recklinghausen, daß die Knötchen hier viel härter und auch kleiner sind, daß sie mehr zusammenfließen, daß sie Hände und Gesicht nicht verschonen und daß die psychischen Störungen stärker ausgesprochen sind, ferner daß sich oft stärkere Pigmentierungen der Haut finden (Debove). Die Differentialdiagnose gegenüber der alkoholischen Polyneuritis bei Fettsüchtigen, auf die besonders Umber und Schwenkenbecher hingewiesen haben, ist wohl oft sehr schwierig, wenn eine charakteristische Fettverteilung fehlt.

In der **Therapie** der Adipositas dolorosa spielt das Thyreoidin eine große Rolle. In vielen Fällen war der Erfolg wohl unzweifelhaft, darin liegt aber wohl kein Beweis für die thyreogene Natur der Krankheit. Angeblich sind Fälle durch Thyreoidinmedikation geheilt worden (Price). Auch die psychischen Störungen haben sich zurückgebildet. v. Noorden hat von systematischen Badekuren schöne Erfolge gesehen. Auch Röntgenbestrahlung und Jod wurde empfohlen.

Literatur.

I. Kapitel.

Allgemeiner Teil.

Addison, Thomas, On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal bodies. London 1855.
Adler, Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gyn. **95**, 349. 1912.
Aschner, Über die Funktion der Hypophyse. Pflügers Arch. **146**, 1912 u. Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 27, 1042.
Asher und Flack, Die innere Sekretion der Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. **60**, 1910.
Balint, R. und B. Molnar, Experimentelle Untersuchungen über gegenseitige Wechselwirkung innerer Sekretionsprodukte. Berl. klin. Wochenschr. 1911, 289.
Bauer, Neuere Untersuchungen über die Beziehungen einiger Blutdrüsen zu Erkrankungen des Nervensystems etc. Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. u. Psych. **3**, 195. 1911.
Baumann, E., Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tier. Zeitschr. f. phys. Chem. **22**, 1. 1896.
Baylіß und Starling, The mechanisme of pancreatic secretion. Journ. of Physiol. **28**, 325—353. 1902 u. ibid. **29**, 1903.
Bernard, Claude, Vorlesungen über Diabetes. 1878.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. III. Über Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. **71**.
Biedl, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg 1910. Berlin, Wien.
Bircher, E., Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Path.
Bloch, Br., Diathesen in der Dermatologie. Ref. Kongr. f. inn. Med. 1911 u. Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Stoffwechsel. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**, 521. 1908.
Blum, F., Über Nebennierendiabetes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901, 71. Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. Pflügers Arch. **90**, 617. 1902.
Brown-Séquard, Des effets produits chez l'homme par des injections sous-coutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. Compt. rend. soc. biol. 1889, 415, 420, 430 et 451. Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait des testicules animaux. Arch. de Phys. norm. u. path. 1889, 651.
Cassirer, Die vasomotorisch trophischen Neurosen. S. Karger. Berlin 1912.
Charcot, Myxoedème, cachexie pachydermique en état crétinoide. Gaz. des hôp. 1891, Nr. 10.
Chvostek, F., Konstitution und Blutdrüsen. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1, 6. — Xanthclasma und Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 46. 1630.
Claude, H., Syndrômes d'hyperfonctionnement etc. Compt. rend. soc. biol. **59**, 362. 1905.
Claude et Gougerot, Délimitation des syndrômes d'insuffisance et d'hyperfonctionnement pluriglandulaire. Gaz. des hôp. 1912. Nr. 57, 849.
Curschmann, In Handb. d. inn. Med. v. Mohr-Staehelin **5**. 1913. Verl. v. Springer.
Déhu, s. Cassirer.
Dupuy, R., Arriération infantile et opothérapies endocriniennes. Rev. méd. **32**, 307. 1912.

Dupré et Guillain, Association des syndrômes basedow, sclérodermique et tétanique. Mens. Soc. Méd. hôp. Paris 45, 1900.
Dupré et Kahn, Sclérodermie et maladie de Raynaud syndrôme polyglandulaire. Gaz. d. hôp. 1909, 866.
Egger, F., Fieber bei vasomotorischen Neurosen. Schweizer Neurol. Gesellsch. Ref. Zentralbl. f. Neurol. 1911, 218.
Elliot, The action of adrenalin. Journ. of physiol. 32, 1905.
Eppinger, Falta und Rudinger, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. I. Mittlg. Zeitschr. f. klin. Med. 66. 1908.
Eppinger und Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems I. Zeitschr. f. klin. Med. 67.
Erdheim, Hypophysengangsgeschwülste. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien. Math.-naturw. Klass. Abt. III. 113. 1904.
Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse etc. Nothnagel. II. Aufl. Leipzig u. Wien 1909. Hölder.
Falta, W., Späteunuchoidismus und multiple Blutdrüsensklerose. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 30 u. 31.
— Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. X. Mitteilung (Theorie). Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1908.
— Die Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. d. inneren Med. von Mohr-Staehelin. IV. 1913.
Falta, Newburgh und Nobel, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. IV. Überfunktion und Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 72, 1911.
Falta und Priestley, Beiträge zur Regulation von Blutdruck- und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47.
v. Frankl-Hochwart, Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. 16. International. med. Kongreß. Budapest 1909. Über den Einfluß der inneren Sekretion auf die Psyche. Med. Klin. 1912, Nr. 48. Zur Diagnostik der Zirbeldrüsentumoren. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 37, 1909.
Fröhlich, A., Tumor der Hypophyse ohne Akromegalie. Wien. klin. Rundschau. 1901, Nr. 47, 48.
Gley, Des effets de l'extirpation des glandules parathyréoides chez le chien et le lapin. Arch. de Physiol. norm. et path. 1897. 18.
Gougerot, Syndrômes pluriglandulaires. Paris méd. 24 juin 1911.
Grasset, Traité élémentaire de physio-pathologique 1, 629. 1910.
Grasset, s. Cassirer.
Gull, A., A cretinoid state superveuing in adult life of women. Transact. clin. soc. London 7 180 1874 and Brit. med. Journ. 1. Nov. 1873.
Hedinger, Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morb. Add. Deutsche path. Gesellsch. Dresden 1907.
Heetoen, Ein Fall von Sklerodermie diff. in Verbindung mit chronisch-fibrösen Veränderungen der Schilddrüse etc. Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1897, Nr. 17.
Heß und Königstein, Über Neurosen der Hautgefäße. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 42. 1911.
His, W., Geschichtliches und Diathesen in der inneren Medizin. Referat. Kongr. f. inn. Med. 1911.
Horsley, Die Funktion der Schilddrüse etc. Festschr. f. Virchow 1. Berlin 1891.
Jeandelize, Insuffisance thyréoidienne et parathyréoidienne. Thèse de Nancy 1902.
Jeanselme, Sur la coëxistance du goître exophth. et de la sclérodermie. Mercredi méd. 1. 1895.
Kaufmann, M., Über hysterisches Fieber. Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 5. 706 1911. Nervensystem und Stoffwechsel. Handb. d. Neurol. 1. 1157.
Kepinow, Über Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 67, 247. 1912.
Klinger, Zit. bei Heß u. Königstein.
Kocher, Th., Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. f. klin. Chir. 1883. 29.
Kraepelin, Lehrb. d. Psych. 1896. 5. Aufl.
Kraus, Fr., Über das Kropfherz. Wien. klin. Wochenschr. 1899, 416 u. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, 1889.
Krehl, L., Über die Störungen chemischer Korrelationen im Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88, 351—384. 1907 und Verhandl. deutsch. Naturf. u. Ärzte Stuttgart.
Kren, Über Sklerodermie der Mundschleimhaut. Arch. f. Derm. u. Syph. 95. 163.

Laignel-Lavastine, La correlation des glandes à secrétion interne et leurs syndrômes pluriglandulaires. Gaz. d. hôp. 1563. 1908.
Langley, J. N., Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of physiol. 27, 237. 1901.
Lereddo et Thomas, Sclérodermie généralisée. Arch. d. méd. expérim. 1898, 665.
v. Leube, Klin. Bericht von der Abteilung des Landeskrankenhauses Erlangen 1875. 28.
Lichtwitz, Über einen Fall von Sklerodermie und Morbus Addisonii. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908.
Loewe, S., Über Phosphorstoffwechsel bei Psychosen und Neurosen. Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 5, 445. 1911.
Löwi, O., Eine neue Funktion des Pankreas etc. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **59**. 1908.
Lorand, Das Altern. Verl. v. Klinkhardt 1910. III. Aufl.
Marburg, Die Epiphyse. Ergebn. d. Neurol. Springer. 1913.
Marchand, Des Testicules et des Ovaires dans la Paralysie générale. Soc. de Biol. 9 Mai 1903. Ref. Rev. neurol. 1904, 848.
Marie, Pierre, Sur deux cas d'acromégalie etc. Rev. d. Méd. **6**, 297 1886.
Markeloff, G. J., Über die Myasthenie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **49**.
Martius, Pathogenese innerer Krankheiten. 1899.
Mering und Minkowski, Diabetes nach Pankreasexstirpation. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **26**, 371. 1889.
Möbius, Schilddrüsentheorie. Schmidts Jahrb. **210**, 237. 1886.
Müller, J., Lehrbuch der Physiologie. I. Koblenz 1844.
v. Notthafft, Neuere Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. Ref. im Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **9**, 870. 1898.
Novak. Die Bedeutung des weiblichen Genitales für den Gesamtorganismus. Nothnagel. Supplbd. 1912.
Opie, G. L., Patholog. change affecting on islands of Langerhans in the pancreas. Journ. of experim. med. 5, 397 u. 527. 1900/01.
Ord, W. W., On myxoedema a term proposed etc. Med. chir. Transact. 1879, 61, Some cases of sporadic cretinisme Lancet 1893.
Osler, s. Cassirer.
Oswald, Zur Chemie und Physiologie des Kropfes. Virch. Arch. **169**, 1902.
Paghini, Il ricambio organico nella demenza precoce. Riv. sperim. frenetr. **32** u. **33**.
Paltauf, R., Diskussion zu Aschners Demonstration. K. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. Dez. 1909.
Pfaundler, Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Referat. Kongr. f. inn. Med. 1911.
Pineles, F., Über Thyreoaplasie etc. Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 43. Zur Pathogenese der Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 1906.
— Die Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem und zu anderen Blutdrüsenerkrankungen. Volkm. Samml. N. F. 1899, 242.
Poetzl, Eppinger und Heß, Über Funktionsprüfungen der vegetativen Nervensysteme bei einigen Gruppen von Psychosen. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 51.
Pollitzer, H., Über neurogene Galektosurie. Wien. klin. Wochenschr. **25**, 1159. 1912.
Rapin, E., Des angioneuroses familiales. Rec. méd. de la Suisse romaine 1907,
Rasch, C., Sklerodermie mit Affektion der Mundschleimhaut und Basedow mit Addison-Symptomen. Dermat. Zeitschr. **19**, 244. 1912.
Raymond, Soc. neurol. d. Paris. 5. Febr. 1903. Rev. neurol. 1903, 245,
Rénon, Les syndromes polyglandulares et l'opothérapie associée. Journ. d. Practiciens 1908, Nr. 30. 25 Juillet. 465.
Rénon, L. u. A. Delille, Insuffisance thyréo-ovarienne et hyperactivité hypophysaire etc. Soc. méd. des hôp. 1908. 19 Juin. 973. De l'utilité d'associer les médications opothérapeutiques. Soc. de thèr. 1907. 12 Juin. 289.
Reverdin, J. u. A., Notes sur 22 opérations du goître. Rev. méd. Suisse rom. 1883.
Rosenfeld, Über den Einfluß psychischer Vorgänge auf den Stoffwechsel. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych. ger. Med. **63**. H. 3 u. 4 p. 367.
Roussy, Les glandes à sécrétion interne. Paris méd. 1911. 8 Juillet.
Roux, Sclérodermie et corps pituitaire. Rev. neurol. 1902. 721.
Sauerbeck, Die Langerhansschen Inseln im normalen und kranken Pankreas des Menschen. Virch. Arch. **177**. Supplbd. 1904.
Sattler, Die Basedowsche Krankheit. Leipzig 1909 u. 1910. Engelmann.

Scholz, W., Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906.
Schultze, W., Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Arch. f. mikr. Anat. 56, 491. 1900.
Seige, Zit. n. Kaufmann.
Sicard et Roussy (et Berkowitsch). Zit. nach Gougerot.
Singer, Zur Pathologie der Sklerodermie. Berl. klin. Wochenschr. 1895, 260.
Ssobolew, L. W., Beiträge zur Pankreaspathologie. Zieglers Beitr. 47, 1910.
Stern, R., Über körperliche Kennzeichen der Disposition zur Tabes. Fr. Deuticke Leipzig u. Wien 1912.
Stiller, Asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart 1907.
v. Strümpell, Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 11, 87.
Takamine, The isolation of the active principles of the suprarenal gland. Journ. of physiol. 29. 1901.
Tandler und Grosz, Die Eunuchoide. Arch. f. Entwicklungsmechanik. 29, 1910.
Tobias, E., Über myasthenische Paralyse etc. Neurol. Zentralbl. 31, pag. 551. 1912.
Vassale und Generali, Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyréoides. Arch. ital. de biolog. 25, 459. 26. 61. 1896 u. 33. 1906.
v. Wagner, Über endemischen und sporadischen Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 19.
Weichselbaum, Über Veränderungen des Pankreas bei Diabetes. Wien. klin. Wochensehr. 1911, Nr. 5.
Wiesel, Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virch. Arch. 176. 1904.
Wunderlich, Spec. Pathol. und Therap. 4, 1856.
Zülzer, Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. 24. Kongr. f. inn. Med. 1907.

II. Kapitel.

Schilddrüse.

Abadie, Traitement chir. du goître exophthalmiques. Congr. franç. chir. Oct. 1906.
Abrikosoff, Anatomischer Befund in einem Fall von Myxödem. Virchows Arch. 177, 426. 1904.
Andersson und Bergmann, Über den Einfluß der Schilddrüsenfütterung etc. Skandinav. Arch. 8, 326. 1908.
Apelt, Ein Fall von Basedowscher Krankheit im Anschluß an nicht eitrige Thyreoiditis acuta. Münch. med. Wochenschr. 41, 1908.
Appert, Myxoedème fruste, croissance tardif, diabète. Nouv. Iconogr. de la salpêtr. 1904, 174.
Argudinsky, P., Ein Beitrag zur Kenntnis des kongenitalen Myxödems und der Skelettwachstumsverhältnisse bei demselben. Berl. klin. Wochenschr. 1906, 1209.
— Abnormer Tiefstand des Nabels bei angeborenem Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 35.
Aschoff, Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Deutsche med. Wochenschr. 1899, 203. Beil.
Asher, Kongr. inn. Med. 1906. Diskussion zu Fr. Kraus.
Asher und Flack, Die innere Sekretion der Schilddrüse. Zeitschr. f. Biol. 60, 1910.
Askanazy, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowi usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 65, 118. 1898.
Ballet, Gigantisme et Goître exophthalmique. Arch. de neurol. 19. 1905.
Ballet et Enriques, Des effets de l'hyperthyroidisation expérimentale. La méd. moderne 28. Déc. 1895.
Balint und Molnar, Durchfälle bei Basedowscher Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1910. 2211.
Baruch, Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowi. Zentralbl. f. Chir. 39, 316. 1912.
v. Basedow, Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Caspers Wochenschr. 13, 14, 1840.
— Die Glotzaugen. Ibidem. 49. 1848.

Bayon, Über die Ätiologie des Schilddrüsenschwundes etc. Zentralbl. f. Neurol. 1906. 792.
Becker, Über spontanen Arterienpuls in der Netzhaut etc. bei Morbus Basedowi. Wien. med. Wochenschr. 1873, Nr. 23.
Beclère, Un nouveau cas de myxoedeme gueri par l'alimentation thyréoide etc. Soc. méd. des Hôp. 12. Sept. 1894, 631.
Bence, J., und Engel, K., Über Veränderung des Blutbildes beim Myxödema. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25.
Bérard, Corps thyréoides. Paris, Baillère frères, 1908.
Bergeat, Über 300 Kropfexstirpationen an der Brunsschen Klinik 1884—1894. Beitr. z. klin. Chir. 15, 1890.
v. Bergmann, Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem. Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. 5, pag. 646. 1909.
Bernheim - Karrer, Über zwei atypische Myxödemfälle. Zeitschr. f. Kinderheilk. 64.
Bertelli, Falta und Schweeger, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. III. Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. 71, 1910.
Bertoye. Étude clinique sur la fièvre etc. Thèse de Lyon 1888.
Bettmann. J., S., Über den Einfluß der Schilddrüsenbehandlung auf den Kohlehydratstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 24.
Biedl, s. Kapitel Epithelkörperchen.
Bienfait. A., Contribution à l'étude de la pathogénie du goître exophthalm. Bull. de l'acad. belge 8, 1890. La sem. méd. 1890, 267; Schmidts Jahrb. 22, 247.
Bircher, E., Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Lubarsch-Ostertag, Erg. d. Pathol. 15, 1911. S. auch kretinische Degeneration.
Bircher, H., s. Kretinische Degeneration.
Birch - Hirschfeld und Nombuo Yuvuye, Experimentelle Untersuchungen über die Path. der Thyreoidamblyopie. Arch. f. Ophthalm. 61, 1905.
Bittorf, A., Fettstühle bei Morbus Basedowi. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 38. 1034.
Bleibtreu und Wendelstadt Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. Deutsche med. Wochenschr. 1895. 374.
Bloch, E., Die dysthyre Schwerhörigkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 87, 178. 1906.
Blum, Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Virchows Arch. 188, 1899.
Boinet, Ed., Maladie de Basedow avec troubles psychiques etc. Revue neurol. 7, 1899.
Bolaffio, Tedesco, s. Falta, weitere Mitteilungen über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 30. 1909.
Bonnet, Thymus et mort subite. Prov. méd. 36, 37, 38, 1899.
Borchardt, s. IX. Kapitel.
Bourneville et Bord, Cas d'idiotie mongolinne. Rev. d'hyg. et méd. infant. 5, 1906.
Bourneville et Bricon, De l'idiotie compliquée de cachexie pachydermique. Arch. de Neurol. 12, 1886.
Bourneville, Fin de l'histoire d'un idiot myxoedémateux Arch. de neurol. 16, 1903.
Boyce und Beadle, zit. nach v. Eiselsberg.
Bramann, Über Schilddrüsenimplantation bei Myxödem und Kretinismus. Deutsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40.
Bramwell, Production of symptoms of thyroidism in a child at the breast etc. Lancet. March 18. 1899.
Breuer, Beitrag zur Ätiologie der Basedowschen Krankheit etc. Wien. klin. Wochenschr. 1900, 28, 29.
Bryson, Preliminary note on the study of exophtalmic goitre. New-York med. Journ. 24, 1898.
Brunet, Dégénérescence mentale et goître exophthalmique. Thèse de Paris 1893.
Bühler, M., Über die Lymphocytose bei Basedowscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 19.
Bultschenko und Drinkmann, Blutuntersuchungen nach Exstirpation der Schilddrüse. Allg. med. Zentralztg. 60. 1897.
Burghart und Blumenthal, Über eine spezifische Behandlung des Morbus Basedowi. Festschr. f. Leyden II, 1902.
Buschan, Die Basedowsche Krankheit. Wien u. Leipzig 1894, Fr. Deuticke.

Capelle, Ein neuer Beitrag zur Basedowthymus. Beitr. z. klin. Chir. 58, 1908, Münch. med. Wochenschr. 1908, 35.
Capelle und Bayer, Thymektomie bei Morbus Basedowi. Beitr. klin. Chir. 72, 214. 1911.
Caro, L., Blutbefunde bei Morbus Basedowi und bei Thyreoidismus. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 39. 1755.
Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. S. Karger, Berlin 1912.
Chamisso, Über einen Fall von Struma accessoria baseos linguae. Beitr. z. klin. Chir. 19, 281. 1897.
Charcot, Gaz. hept. 44, 1859 et 36, 1862, Gaz. des Hôp. 13, 15, 1885 et 34, 1889.
— Myxoedème, cachexie pachydermique en état crétinoide. Gaz. des Hôp. 1881, Nr. 10.
Cheadle, Exopht. goître. Lancet 1. June 1869 and Brit. med. Journ. Jan. 4, 1890, 19.
Cholmogoroff, Über den Einfluß der Schwangerschaft auf den Morbus Basedowi. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 5, 313. 1897.
Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyréoïde. Thèse de Lausanne 1898.
Chvostek, F. sen., Morbus Basedowi. Wien. med. Presse 1869, 1872 und 1875.
Chvostek, Fr., jun., Über alimentäre Glykosurie bei Morbus Basedowi. Wien. klin. Wochenschr. 1892, 17, 18, 22.
— Diagnose und Therapie des Morbus Basedowi. Wien. klin. Wochenschr. 1910, 191.
Ciuffini, Contributo alla patologia del morbo di Basedow. Policlinico sez. med. 18, 1906.
O'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münch. med. Wochenschr. 1911, 1439.
v. Cyon, Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Pflügers Arch. 70, 1898.
v. Cyon und Oswald, Über die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnener Produkte. Pflügers Arch. 43, 1901.
Dale James, Glycosuria from taking thyroid extract. Brit. Journ. of Dermatology, June 1894.
Dauscher, Ein hochgradiger Fall von Morbus Basedowi. Wien. med. Presse 1889, Nr. 7.
Dennig, A., Münch. med. Wochenschr. Nr. 17 u. 20. 1895.
Dercum, s. Formen der Fettsucht. XIV. Kapitel.
Diederle, Die Athyreosis und die Skelettveränderungen. Virchows Arch. 184, 1906.
— Über endemischen Kretinismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 64, 1906.
Donath, J., Beiträge zur Pathologie und Therapie der Basedowkrankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 48, 1903.
Dourdoufi, Deutsche med. Wochenschr. 1887, 21.
Dunger, Über akute, nicht citrige Thyreoiditis. Münch. med. Wochenschr. 36, 1908.
Dunlop, Edinburgh med. Journ. May 1896.
v. Eiselsberg, Fall von Thyreoaplasie. K. k. Gesellsch. d. Ärzte Wiens. 7. Juni 1912.
— Zur Behandlung des Kropfes mit Röntgenstrahlen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 1585.
— Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart 1901, Enke.
— Über vegetative Störungen im Wachstum von Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. klin. Chir. 49, 1895.
Enderlen und Borst, Beiträge zur Gefäßchirurgie und zur Organtransplantation. Münch. med. Wochenschr. 1910, 1865.
Engelreimers, Über Schilddrüsenschwellung in der Frühperiode der Syphilis. Zentralbl. f. Chir. 1895.
Eppinger und Heß. Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. III Zeitschr. f. klin. Med. 68, 1909.
Eppinger, Falta und Rudinger, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. I. Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1908.
— Wechselwirkung der Drüsen etc. II. ibidem 1909. 67.
Erb, W., Über Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 1887.
Erdheim, Über Schilddrüsenaplasie bei Kretinismus etc. Zieglers Beitr. 35, 366. 1904.
d'Espine, zit. nach Breuer.
Esser, Blut und Knochenmark nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 89. p. 576. 1907.

Ewald, Über einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxödem etc. Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 2.
— Die Erkrankungen der Schilddrüse. Myxödem und Kretinismus. II. Aufl. Leipzig u. Wien 1909. A. Hölder.
— Adenokarzinom der Schilddrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1896.
Falckenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. X. Kongr. inn. Med. pag. 502. 1891.
Falta, W., Über die Korrelationen der Drüsen mit inner Sekretion. Ergebn. d. wissensch. Med. 1910.
— Über Glykosurie und Fettstühle bei Morbus Basedowi etc. Zeitschr. f. klin. Med. 71. 1910.
— Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30.
Falta, W. und G. B. Fleming, Über die Wirkung des Adrenalins und Pituitrins etc. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
Falta und Kahn, Studien über die Tetanie etc. Zeitschr. f. klin. Med. 74, 1911.
Falta, Newburgh und Nobel, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. IV. Überfunktion und Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 72, 1911.
Falta und Rudinger, Studien über Tetanie. Kongr. f. inn. Med. 1909.
Farner, E., Beiträge zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi etc. Virchows Arch. 118, 509. 1896.
v. Fenyvessy, Über die Wirkung des Schilddrüsensaftes auf Zirkulation und Atmung. Wien. klin. Wochenschr. 1900, 6.
Filehne, Zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Sitzungsber. der physik.-med. Soc. Erlangen. 14. Juli 1878.
Fleischmann, Sitzungsber. d. physiol. Gesellsch. Berlin. Atropinentgiftung durch Blut. Zentralbl. f. Physiol. 1910.
— Zur Frage der regionär verschiedenen Empfindlichkeit gegen Jod. Münch. med. Wochenschr. 1911, 4.
Fletcher-Beach, Journ. of ment. science 1876, 22.
Fonio, A., Über den Einfluß von Basedowstruma und Kolloidstrumapräparate und Thyreoidin auf den Stickstoffwechsel etc. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, 123. 1911.
Formanek und Haskowez, Beiträge z. Lehre über die Funktion der Schilddrüse. Wien 1896.
Forschbach, Kreatininausscheidung bei Krankheiten. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 58, p. 113. 1907.
Fox, E. L., Acase of Myxoedema treated of extract of thyreoid by the mouth. Brit. med. Journ. 29, Oct. 1892.
Fränkel, A., Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowi. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 60. 1909.
Frey, Ernst, Familiäre Basedowsche Krankheit. Zentralbl. f. Neurol. 1911, 197.
Fröhlich und Chiari, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 66, 1911.
v. Fürth und Schwarz, Über die Wirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat. Pflügers Arch. 124, 1908.
Garnier et Lebret, Explorat. des fonctions rénales intestinales et hépatiques d'un myxoedème. Soc. méd. Hôp. 1905.
Garré, Diskussion zum Vortrag Kocher. Chirurgenkongreß, Berlin 1911.
Gautier, L., Symptômes de myxoedème à début chez une femme antérieurement atteinte de goître exophtalmiques. Rev. méd. de la Suisse romaine 11. (Ref. Jahresber. f. Neurol. u. Psych. 1899, 899.
Gebele, Zur Frage der Thymuspersistenz bei Morbus Basedowi. Arch. f. klin. Chir. 93, 1910.
— Über experimentelle Versuche mit Basedowthymus. Beitr. klin. Chir. 76, 823. 1911.
Georgjewsky, K., Über die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 1897.
Gerhardt, C., Über das Verhalten der Körperarterien bei Basedowscher Krankheit. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1, 1896.
Gibson, The function of the thyreoid gland etc. Brit. med. Journ. Jan. 14, 1893.
Gierke, Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Basedowscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 116.
— Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. Virch. Arch. 170.
Gilbert et Casteigne, Infection thyroidienne et goître exophtalmique. Compt. rend. soc. biol. 1899, 463.

Gibson, Notes on some pathological appearances in three fatal cases of Graves disease. Brit. med. Journ. Sept. 1893.
Gley, Sur les effets de l'extirpation du corps thyréoïde. Compt. rend. soc. biol. 1891, 509.
Gluzinski, Einige Bemerkungen zum klinischen Bild des Klimakteriums. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 48.
Goldflamm, S., Zur Frage des Jodbasedow. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 10.
Gordon und v. Jagić, Über das Blutbild bei Morbus Basedowi und Basedowoid. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 1589.
Grasset, s. Cassirer.
Graves, Lectures. London med. and surg. Journ. 7, 173. 1835.
Grawitz, Morbus Basedowi, kompliziert mit Diabetes mellitus etc. Fortschritte der Med. 1897. 15.
Grienfieldt, Brit. med. Journ. Dez. 9. 1893.
Grober, J., Zum erblichen Auftreten der Basedowschen Krankheit. Med. Klinik Nr. 33. 1912.
Gull. W., Clin. soc. Transact. 7, 1873.
Gutzmann, Diskussion z. Referat Kraus - Kocher. Kongr. f. inn. Med. 1906.
Halliburton, Report on chemic. investigation of the tissus and organs from cases of myxoedema in man and animals. Reports on Myxoedema. London 1888.
Halsted, W. S., A experm. study on the thyreoid glands of dogs etc. Baltimore 1896.
Hanau s. Kretinismus.
Hannemann, O., Über Glykos. und Diabet. mell. bei Basedowscher Krankheit. Inaug.-Diss. Berlin 1895.
v. Hansemann, Schilddrüse und Thymus bei der Basedowschen Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 1905.
Hart, H., Über Thymuspersistenz etc. Münch. med. Wochenschr. 1908.
Haškovec, L., Einwirkung des Schilddrüsensaftes auf den Kreislauf. Wien. med. Blätter 1896.
Haugardy. und Langstein, Jahrb. f. Kinderheilk. 61, 1905.
Hectoen, Ein Fall von Scleroderma diffusum. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1897, Nr. 17.
Heintzheimer, Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Schilddrüsenbehandlung. München 1895.
Hertoghe - Spiegelberg, Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums etc. München, 1900, Lehmann.
Hertoghe, Influence des produits thyreoidiens etc. Bulletin Acad. royale de medicine de Belgique X, 1896. p. 381.
Herz, A., Verhandl. d. Gesellsch. f. inn. Med. 4. Juni 1908.
Himmelheber, Akute Thyreoiditis als Komplikation nach einer Operation. Zentralbl. f. Gyn. 35, 1909.
Hirsch, R., Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation bei Hunden. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 3, 1906.
Hirschl, J. A., Osteomalacie bei Morbus Basedowi und Myxödem. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 20, 406. 1901 und Wien. klin. Wochenschr. 1901, 333.
— Über Geistesstörungen bei Morbus Basedowi. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 1894. p. 52.
Hirschlaff, W., Zur Pathologie und Klinik des Morbus Basedowi. Zeitschr. f. klin. Med. 36, 200. 1899.
Hofbauer, Typische Atemstörungen bei Morbus Basedowi. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Nr. 11, 531.
Hofmeister, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beitr. z. klin. Chir. 11. 1894 und Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 22.
Hönnicke, Diskussion zum Vortrag Kocher. Kongr. f. inn. Med. 1906. 108.
Holmgren, J., Über das Längenwachstum bei Hyperthyreose. Med. Klin. 1910. Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit etc. auf das Längenwachstum. Leipzig 1909.
Holzknecht, Gesellschaft der Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 47.
Horsley, Die Funktion der Schilddrüse, eine historisch-kritische Studie. Festschr. f. Virchow 1, Berlin 1891.
Hotz, Die Ursache des Thymustodes. Beitr. z. klin. Chir. 55. p. 509. 1907.
Huchard, Nature et traitement du goître exophthalmique. Journ. des praticiens 1900, 157.

Hunt, Reid, Influence of thyreoid Feeding and of various Foods and of small amount of food upon poisening by Acetonitril. Journ. of biol. chem. 1, 33. 1905.
— The relation of iodin to the thyroide gland. Journ. of amer. med. assoc. 1907.
— The probable demonstration of thyreoide secretion in the blood in Exophtalmic goitre. Ibidem. 1907.
Hunt Reid and Atherton Siedall, Studies of thyreoide Hyg. laborat. Bull. 47, 1908, treasury dep.
Jaboulay, Résection bilaterale du sympathique cervical dans le goître exophtalmique. Bull. de l'acad. de med. 38, 1897.
v. Jaksch und H. Rotky, Über eigenartige Knochenveränderungen im Verlauf des Morbus Basedowi. Fortschr. d. Röntgenstrahlen 13, 1908.
Jaquet und Svenson, Stoffwechsel fettsüchtiger Individuen. Zeitschr. f. klin. Med. 41, 375. 1900.
Jeanselme, Thyreoidite et Strumite infectieuse. Gaz. d. Hôp. Paris 1895.
Joffroy A. et Ch. Achard, Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de basedow. Arch. de méd. experim. 5, 807. 1893.
Jones, Exophtalmique goitre et rheumatic arthritis. Lancet 16. Jan. 1909.
Jonescu, Zit. nach Jahresber. f. Fortschr. a. d. Geb. d. Chir. 1901. p. 454.
Kahler, O., Über den Leitungswiderstand der Haut bei Morbus Basedowi. Prag. Zeitschr. f. Heilk. 9, 1888.
Kappis, M., Über Hirnnervenlähmungen bei der Basedowschen Krankheit. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 22, 1912, Heft 4.
Kappis, Über Lymphocytose des Blutes bei Basedow und Struma. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 21. 1910. p. 729.
Kashiwamura, Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. 166, 373.
Kassowitz, Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien. med. Wochenschr. Nr. 22 u. Fortsetzung, 1902.
Kaufmann, E., Untersuchungen über die sog. fötale Rachitis. Berlin 1892.
Kirk, Notes on cases of myxoedema. Lancet 2, 743. 1893.
Kishi, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Virchows Arch. 176. p. 260.
Kleinwächter, Wie ist der Genitalbefund bei Morbus Basedowii? Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 16, 144. 1889.
— Das Verhalten des Genitales bei Morbus Basedowi. Zentralbl. f. Gyn. 1889, Nr. 10. 181.
Klemm, Die operative Therapie des Morbus Basedowi. Arch. f. klin. Chir. 86.
Knöpfelmacher, Alimentäre Glykosurie und Myxoedem. Wien. klin. Wochenschrift 1904, 224.
— Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 27. p. 712.
— Zwei Fälle von Myxödem etc. Wien. klin. Wochenschr. 1905, 296.
Kocher, A., Über Jodbasedow. Arch. f. klin. Chir. 92, Heft 5.
— Über Morbus Basedowi. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 9, 1902.
— Über die Ausscheidung des Jods im menschlichen Organismus etc. Ibidem. 14, 1905.
— Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowi etc. Arch f. klin. Chir. 87, 1908.
— Die Behandlung der Basedowschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1910, 677.
Kocher, Th., Chirurgenkongreß, Berlin 1912.
— Die Pathologie der Schilddrüse. Kongr. f. inn. Med. 1906.
— Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowi. Arch. f. klin. Chir. 87, 1908.
— Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. f. klin. Chir. 29, 1883.
— Über Kropf und seine Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 38, 1265. 1912.
Kocher-Langhans, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 34, 1892, resp. Virchows Arch. 128, 318.
Köhler, R., Myxödem auf Syphilis beruhend. Berl. klin. Wochenschr. 1892, 743, resp. 1894, 41.
v. Korczynski, Einige Bemerkungen über das Myxödem. Wien. med. Presse 1898, Nr. 36—37.
Kostlivý, Über chronische Thyreotoxikosen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 21, 1910.
Kottmann, A. und Lidsky, Beitr. zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. Zeitschr. f. klin. Med. 71, 344. 1910.

Kowalewsky, P., Myxoedème ou Cachexie pachydermique. Arch. de Neurol. 18, 422. 1889.
Kraus, Fr., Handbuch d. inn. Medic. Ebstein-Schwalbe 1899.
— Die Pathologie der Schilddrüse. Referat Kongr. f. inn. Med. 1906.
— Über das Kropfherz. Wien. klin. Wochenschr. 1899, 416 und Deutsche med. Wochenschr. 1906, 1889.
Kraus, Fr., und Friedenthal, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1908, 1709.
Kraus und Ludwig, klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie. Wien. klin. Wochenschr. 1891, 898.
Krehl, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 47.
Kroug, E., Zit. nach Sattler, Lit. Nr. 2700.
Lampe, Liesegang und Klose, Die Basedowische Krankheit etc. Beitr. z. klin. Chir. 77, 1912.
Landström, J., Über Morbus Basedowi etc. Stockholm 1907.
Lange, Die Beziehungen der Schilddrüse zur Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 14, 1899.
Langhans, Über Veränderungen in den peripheren Nerven bei Cachexia thyreopriva des Menschen und Affen etc. Virchows Arch. 128, 318. 1892.
Lanz, Über Schilddrüsenfieber und Schilddrüsenintoxikation. Mitteil. a. d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir. 8, 1901.
— Ein Vorschlag zur diätetischen Behandlung Basedowkranker. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1899 u. Weitere Mitteilungen über serotherapeutische Behandlung des Morbus Basedowii. Münch. med. Wochenschr. 1903.
Lawson Tait, Ref. Schmidts Jahrb. 168, 34. 1875.
Lebert, Zit. nach Breuer.
Leichtenstern, Über Myxödem und Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung Deutsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 50.
Leischner und Marburg, Zur Frage der chirugischen Behandlung des Morbus Basedowi. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 21, 761. 1910.
Lepine, Lyon Med. 1903, 101.
Leredde et Thomas, Sclérodermie généralisée. Arch. de méd. expér. 1898, 665.
v. Leube, Klinischer Bericht von der Abteilung des Landeskrankenhauses Erlangen 1875, 28.
Lewin, Zur Kasuistik des Morbus Basedowi. Inaug.-Diss. Berlin 1888.
van Lier, Blutuntersuchung bei Morbus Basedowi. Beitr. z. klin. Chir. 69.
Lorand, Über das Altern. Verl. v. Klinkhardt. 1910. 3. Aufl.
Loeb, J., in Oppenheimers Handbuch der Biochemie 2, 1. 1910.
Loew, J., Über das Auftreten von Ödemen beim Morbus Basedowi. Wien. med. Presse 38, 721. 1897.
Loewi, O., Eine neue Funktion des Pankreas etc. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59, 1908.
Löwy, J., Über Basedowsymptome bei Schilddrüsenneoplasmen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 1671.
Lubarsch, Schilddrüsenveränderung bei Basedowscher Krankheit. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 6, 716. 1895.
Mabille, De l'efficacite de l'arsène contre l'accident de la médication thyréoïde. Paris 1899.
Mac Callum and Fabyan, On the anatomy of a myxoedem idiot. John Hopkins Hosp. Bull. 18, 198. Sept. 1907.
Maccone, L., Beitrag zum Studium der histologischen Veränderungen beim kindlichen Myxödem. La pediatria 6.
Macfie Campbell, Zit. nach Bouchan.
Mackenzie, H., A lecture on Graves disease. Brit. med. Journ. 1905, 1077.
Mac Carisson, Lancet 2, 1570. 1906.
Mac Illwine, Myxoedema in mother and child. Brit. med. Journ. May 24. 1902. 1261.
Macpherson, Thyreoid grafting in myxoedema. Edinburgh med. Journ. May 1892.
Magnus-Levy, A., Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. 33 u. 60, 1897.
— Über Myxödem. Zeitschr. f. klin. Med. 52, 1904.
Marañon, G., La Hiperchlorhidria en el Hiperthiroidismo. Revista Ibero-americana de Ciencas med. Junio 1912.
Maresch, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen etc. Zeitschr. f. Heilk. 19, 1898.

Marfand, Thyréoïdite rheumatismale avec myxoedème et vitiligo. Bull. de méd. Paris 33, 1900.
Marie Pierre, Contribution à l'étude et au diagnostic des formes frustes de la maladie de Basedow. Thèse de Paris 1883.
Marinesco et Minca, Nouvelles recherches sur l'influence qu'exerce l'ablation du corps thyroïde etc. Comp. rend. Soc. biol. 1910, Nr. 4.
Matthes, Zum Stoffwechsel bei Morbus Basedowi. Kongr. f. inn. Med. 1897, 232.
Maurer, Die Entwicklung des Darmsystems. Hertwigs Handb. d. vgl. Entwicklungsgesch. 2, 1. 1906.
Mayerle, Beitr. zur Kenntnis des Stoffwechsels bei künstlicher Hyperthyreoiditis. Zeitschr. f. klin. Med. 71.
Mayo, A consideration on the mortality in 1000 operations for goitres und folgende. Surgery gynaec. and obstetr. March 1909, 8.
Meltzer, Über Myxödem. New York. med. Monatsschr. April 1894.
Mendel, Zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi. Deutsche med. Wochenschr. 1892, 5. und ein Fall von Myxödem ibid. 1893, 25.
Meunacher, Blutbefund beim Myxödem. Monatsschr. f. Kinderheilk. 6, 666. 1907.
v. Mikulicz, Die Thymusfütterung bei Kropf etc. Berl. klin. Wochenschr. 1895, 16.
v. Mikulicz und Reinbach, Über Thyreoidismus. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 8, 1901.
Minnich, W., Das Kropfherz etc. Leipzig u. Wien 1904, Fr. Deuticke.
Möbius, P. J., Schmidts Jahrb. 210, 237. 1886.
— Die Basedowsche Krankheit. Wien 1906. Hölder.
— Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 4.
Moszkowicz, Protokoll der k. k. Gesellsch. der Ärzte in Wien 1908. Wien. klin. Wochenschr. 304. 1908,
Müller Charlotte, Über morphologische Blutveränderungen bei Struma. Med. Klin. 1910, Nr. 34.
Müller, Fr., Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 51, 335. 1893.
— Diskussion zum Referat von Fr. Kraus. Kongr. f. inn. Med. 1906.
v. Müller, A. und P. Saxl, Über Kalziumgelatineinjektionen. Therap. Monatshefte 26, 1912.
Munk, H., Zur Lehre von der Schilddrüse. Virchows Arch. 115, 1897 u. 154, 1898.
Muratov, Zur Pathologie des Myxödems. Neurol. Zentralbl. 1898, 20.
Murray, G. R. The diagnosis of early thyreoidal fibrosis. Transact. of the Roy. med. a chir. Soc. 1902, 141. (Ref. Brit. med. Journ. 1898, 942.)
Mygind, Thyreoiditis acuta simplex. Journ. of Laryng. 1895, 181.
v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. V. Aufl. Hirschwald 1910.
— Diskussion über Morbus Basedowi. K. k. Gesellsch. d. Ärzte Wiens 1909, 1769.
— Sammlung klinischer Abhandlungen. Berlin 1909, 48, Hirschwald.
— Die Fettsucht. II. Aufl. Hölder 1910.
v. Noorden, jr., Zur Kenntnis der vagotonischen und sympathikotonischen Fälle von Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Kiel 1911.
v. Notthafft, Neuere Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 9, 870. 1898.
— Ein Fall von artifiziellem akut thyreogenem Morbus Basedowi etc. Zentralbl. f. inn. Med. 1898, Nr. 15.
Notki, Beitrag zur Schilddrüsenpathologie. Wien. med. Wochenschr. 1896. Virch. Arch. 144, Suppl.
Novak, J., Die Erkrankungen des weiblichen Genitales in ihrer Bedeutung für den Gesamtorganismus und die Wechselbeziehungen seiner innersekretorischen Elemente zu den anderen Blutdrüsen. Suppl. zu Nothnagels Path. u. Ther. A. Hölder, Wien u. Leipzig, 1912.
Oliver und Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journ of Physiol. 18, 231. 1895 und On the physiological action of extracts of pituitary body etc. ibidem 18, 277. 1895.
Oppenheim, H., Lehrb. d. Nervenkrankh. 1908, 1550 u, 1911 183.
Ord, Med. chirurg. transact. 61, 1878.
Ortner, Ther. inn. Krankh. 1, 251. 1898.
Osler, W., An acute myxoedematous condition with tachycardia glycosuria melaena mania and death. Journ. of nerv. and ment. disease 26, 68. 1899.
— Zit. bei Cassirer.
Oswald, Der Morbus Basedowi im Lichte neuerer klinischer und experimenteller Forschung. Wien. klin. Wochenschr. 1900.

Oswald, Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Virchows Arch. 169, 1902.
— Zur Klärung der Jodothyrinfrage. Pflügers Arch. 129, 1909.
Päßler, Erfahrungen über die Basedowsche Krankheit. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 6, 1895.
Pari, G. A., Über den Einfluß der Schilddrüse auf den zeitlichen Ablauf der Zersetzungen. Bioch. Zeitschr. 13, 1908.
Parhon et Marbe, Contribution à l'étude des troubles mentaux de la maladie de Basedow. L'encephale 5, 1906.
Parhon und Papinian, Ein Fall von chronischem dysthyreoid. Rheumatismus. Bukarester med. Gesellsch. 1904.
Paterson, Notes on the etiology of Graves disease. Lancet, June 1894. 1370.
Payr, E., Transplantation der Schilddrüse in die Milz. Arch. f. klin. Chir. 80, 1906. 730.
Peueker, Über einen Fall von kongenitalem Defekt der Schilddrüse etc. Zeitschr. f. Heilk. 20, 341. 1899.
Piek und Pineles, Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1909, Nr. 7.
Pilcz, Zur Frage des myxödematösen Irrescins. Jahrb. f. Psych. 1901, 77.
Pineles, Über die Empfindlichkeit des Kropfes gegen Jod. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 10.
— Über Thyreoaplasie etc. Wien. klin. Wochenschr. 1902 u. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43.
— Volkmanns Vortr. 1899, Nr. 242.
Ponfiek, s. Multiple Blutdrüsensklerose. XI. Kapitel.
Porges und Pribram, Über den Einfluß verschiedenartiger Diätformen auf den Grundumsatz bei Morbus Basedowii. Wien. klin. Wochenschr. 1584. 1908.
Pribram, Basedowsche Krankheit. Prag. med. Wochenschr. 438, 1882.
de Quervain, Die akute nicht eitrige Thyreoiditis Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Suppl. 2, 1904.
Quine, Medical treatment of Exophtalmic Goiter Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907, 350.
Quineke, Über Athyreosis im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. 1900, 787.
Reinbaeh, Über das Verhalten der Temperatur nach Kropfoperationen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 4, 606. 1899.
Reinhold, Zur Pathologie der Basedowschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 23.
Reinlinger, Zit. nach de Quervain.
Reverdin, J. et A., Notes sur 22 opération de goitre. Rev. méd. suisse romain. 1883.
Revilliod, L., Le thyreoidisme etc. Rev. méd. suisse romain. 15, 413. 1895.
Rillier, F., Memoire sur l'iotisme constitutionelle. Paris 1860.
Roasenda, G., Contributo allo studio ed all interpretazione del Morbo di Flagani-Basedow. Riv. neuropath. 3, 1909.
Rocaz et Cruchet, Myxoedeme congenitale. Arch. de med. des enfants 6, 97. 1905.
Roger et Garnier, La glande thyreoidea dans les malad. infeet. Presse méd. 1899, 181.
Rogowitsch, Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beitr. 4, 453. 1898.
Roos, Über die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. phys. Chem. 21, 1895.
Rossin und Jellinck, Über Färbekraft und Eisengehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 39, 109. 1900.
Rößle, Über Hypertrophie und Organkorrelationen. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 8.
Roth, Das Blutbild beim Morbus Basedowi. Deutsche med. Wochenschr. Februar 1910.
Rothsehild und Lewi, Etude sur la physiopathologie du corps thyreoïde etc. Paris 1908.
Roux, Selerodermie et corps pituitaire. Rev. neurol. 1902, 721.
Rudinger, Über Eiweißumsatz bei Morbus Basedowi. Wien. klin. Wochenschr. 1908.
Sainton und Rathery, s. Multiple Blutdrüsensklerose. XI. Kapitel.
Salomon, H., Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowi. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 24.
Salomon und Amalgia, Über Durchfälle bei Morbus Basedowi. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 870.

Saltykow, Sarkom und Karzinom in der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Path. u. Anat. 16, 547. 1905.
Sarbach, Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 15, 1905.
Sattler, Die Basedowsche Krankheit. Leipzig 1909 u. 1910, Engelmann.
Schilder, P., Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. 203, 246. 1911.
Schkarine, Ref. Rev. neurol. 20, 1908. (Russisch.)
Schlesinger, H., Meine Erfahrungen über den akuten Morbus Basedowii. Therapie der Gegenwart 488, 1912.
Schmidt, Adolf, Diskussion zu dem Vortrag über Fettstühle v. H. Salomon. 20. Kongr. f. inn. Med. 1902.
Scholz, W., s. Kretinismus. III. Kapitel.
Schotten, Über Myxödem und seine Behandlung mit innerlicher Darreichung von Schilddrüsensubstanz. Münch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 51, 52.
v. Schrötter, L., Zum Symptomenkomplex des Morbus Basedowi. Zeitschr. f. klin. Med. 48, 1. 1903.
Schultze, K., Experimentelle Untersuchungen über das Fieber nach Kropfoperationen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 17, 655. 1907.
— Zur Chirurgie des Morbus Basedowi. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 16, 161. 1906.
Schwarz, G., Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 1332.
Seltowitsch, Ein Fall von Struma accessoria der Zungenbasis. Entstehung eines Myxödems nach Entfernung desselben. Zentralbl. f. Chir. 24.
Schiff, Bericht über eine Versuchsreihe betr. die Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 18, 1884.
Shart, Jodoform and Thyreoidisme. Bristol. medico-chirurg. Journ. June 1910.
Siebenmann, Über die Funktion und die mikroskopische Anatomie des Gehörorgans bei totaler Aplasie der Schilddrüse. Arch. f. Ohrenheilk. 70, 1907.
— s. Diederle.
Singer, Zur Pathologie der Sklerodermie. Berl. klin. Wochenschr. 1895, 266.
Siegert, F., Myxödem im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 6, 1910. 601.
Spiethoff, B., Blutdruckmessung bei Morbus Basedowi. Zentralbl. f. inn. Med. 34. 1892.
Spolverini, L. M., De l'influence nocive sur le nourissant etc. Rev. de l'hygiene et de med. infant. 8, 1. 1909.
Allen Starr, A contribution to the subject of myxoedema. New York med. Rec. June 1893.
Sollier, P., Maladie de Basedow avec myxoedème. Rev. de méd. 11, 1000. 1891.
Stern, R., Differentialdiagnose und Verlauf des Morbus Basedowii etc. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 29, 1909.
Steyrer, A., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 4, 1907.
Stich und Makkas, Zur Transplantation der Schilddrüse mittelst Gefäßnaht. Beitr. z. klin. Chir. 60.
Strauß, H., Zur Lehre von der neurogenen und thyreogenen Glykosurie. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 18 u. 20.
Stubenrauch, Knochenveränderungen beim Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 76, 860. 1911.
Stüve, Festschr. d. städt. Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896.
Syllaba, L., Über die Prognose bei der Basedowschen Krankheit. Wien. med. Blätter 1909, 322.
Thiele und Nehring, Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß von Thyroideapräparaten etc. Zeitschr. f. klin. Med. 30, 41. 1895.
Thomas Erwin, Zur Einteilung der Myxödemformen. Deutsche med. Wochenschr 1912, 461.
Thorbecke, Dissert. Heidelberg 1905.
Trousseau, Du goitre exophtalm. L'union méd. 1860. Gaz. hep. 1860, Gaz. de Hôp. 1860.
Turin, Blutuntersuchungen unter dem Einfluß der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanzen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 107, 1910.
Ulrich, Chr., Über Morbus Basedowi Myxödem. Therap. Monatsh. 1909, 291.
Ungermann, Über einen Fall von Athyreosis und vikariierender Zungenstruma. Virchows Arch. 187, 58. 1907.
Unna, Münch. med. Wochenschr. 1896. 602.
Vassale und Generali, s. Kapitel Epithelkörperchen.

Vermehren, Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea etc. Deutsche med. Wochenschr., 255 1893.
Vermorel, De l'origine thyréoïdienne de certaines tachycardies ou palpations nerveuses de la puberté et de la menopause. Zentralbl. f. Gyn. 1909, 1720.
Vigouroux, R., Über das Verhalten des galvanischen Leitungswiderstandes bei der Basedowschen Krankheit. Zentralbl. f. Nervenheilk. 10, 1887.
Virchow, Über Myxödema. Berl. klin. Wochenschr. 1887, 121.
Voit, Fritz, Stoffwechseluntersuchungen am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothyrin. Zeitschr. f. Biol. 35, 116. 1897.
Vollmann, Über einen Fall von geheiltem Myxödem nach Schilddrüsenexstirpation. Inaug.-Diss. Würzburg 1893.
v. Wagner, s. Kretinismus.
Walter, Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration der peripheren markhaltigen Nerven. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 38, 1. 1909.
Weygandt, Über Virchows Kretinentheorie. Neurol. Zentralbl. 1904. 290.
White, Clifford, A foetus with congenital hereditary. Grave diseases. Proc. Roy soc. med. 5, ostr. sec. 1912, 247.
Wiener, H., Über den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse etc. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61, 1909.
Worms et Hamant, De l'exophtalmie unilaterale etc. Gaz. des Hôp. 1912 Nr. 70. 1639.
v. Wagner und v. Schlagenhaufer, s. Endemischen Kretinismus.
Wyß, R. v., s. Endemischen Kretinismus.
Zitschmann, Beitrag zum Studium der Folgen der Schilddrüsenextirpation. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 19 u. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Heilk. 93, 1907.

III. Kapitel.

Kretinische Degeneration.

Alexander, G., das Gehörorgan der Kretinen. Arch. f. Ohrenheilk 78. 1908. 54.
Bayon, Zentralbl. f. Neurol. 792.
Bircher, E., Ein Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Kretinoiden, Kretinen und endemisch Taubstummen. Frankf. Zeitschr. f. Path. 11. 262. 1912.
— Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion etc. Ergebn. d. Path. Lubarsch-Ostertag. 15. 1911.
— Die Entwicklung und der Bau des kretinen Skelettes im Röntgenogramm. Erg. 21. Fortschritt auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen.
— Zur Pathogenese der kretinoiden Degeneration. Berlin 1908. Urban und Schwarzenberg.
— Zur experimentellen Erzeugung der Struma etc. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 103. 1910.
— Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Med. Klin. 1908. Beiheft 6. Experim. Beitr. z. Kropfherz. Med. Klin. 10. 1910.
— Zur Implantation von Schilddrüsengewebe bei Kretinen. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 98. 1909.
Bircher, H., Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel 1883.
— Das Myxödem und die kretinoide Degeneration. Volkmanns klin. Vorträge 1890. Nr. 3, 5, 7.
Blum, s. Schilddrüse.
Bourneville, s. Schilddrüse.
Breitner, Über Ursache und Wesen des Kropfes. Wien. klin. Wochenschr. 1912. 82.
Breus und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. I. Leipzig und Wien 1904, Deuticke.
Coulon, de, Über Tyreoidea und Hypophysis der Kretinen etc. Virchows Arch. 147. 1896/97.
Cyon, v. s. Schilddrüse.
Danziger, Cit. nach Ewaldt.
Dexler, H., Über endemischen Kretinismus bei Tieren. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909, Nr. 21—24.
Diederle, Über endemischen Kretinismus. Jahrb. f. Kinderheilk. 64. 1906.
— s. auch Schilddrüse.
Eiselsberg, v. Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart 1901, Encke.

Eller, Familiärer Kretinismus in Wien. Jahrb. f. Kinderheilk. 71, 1910.
Eppinger, sen., Cit. nach Scholz. —
Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. 2. Aufl. A. Hölder, Leipzig u. Wien 1909.
Eysselt, v., Ein Jahr Kretinenbehandlung mit Schilddrüsensubstanz. Wien. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1—3.
Fröschels, E., Über die Gründe der Hör- und Sprachstörung beim Kretinismus etc. Monatschr. f. Ohrenheilk. 45, 1912.
Getzowa, Über die Thyreoidea von Kretinen etc. Virchows Arch. 180. 1905.
Gutzmann, Über die Störungen der Stimme und Sprache. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3, 1909. 327.
Habermann, J., Zur Lehre der Ohrenerkrankungen infolge von Kretinismus. Arch. f. Ohrenheilk. 79, 1909. 23.
Hanau, X internationaler Kongreß zu Berlin 2. 128.
Hitschmann, Augenuntersuchungen bei Kretinismus und Zwergwuchs etc. Wien. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 27.
Johannesen, Verbreitung und Ätiologie des Kropfes in Norwegen. Zeitschr. f. klin. Med. 24, 1891.
Kocher, Th., Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 34. 1892. (Ref. auf dem Kongreß f. innere Medizin 1906.)
Kranz, P., Schilddrüse und Zähne. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk. 30, 1. 1912.
Kraus, Fr., Die Pathologie der Schilddrüse. Kongreß f. inn. Med. 1906.
— Über das Kropfherz. Wien. klin. Wochenschr. 1899, 416.
— Über Kropfherz. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, 1889.
Kutschera, Das Größenwachstum bei Schilddrüsenbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1901, 771.
Lager, St., zit. nach Bircher.
Langhans, Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Arch. 149, 155. 1897.
Lobenhoffer, Die Verbreitung des Kropfes in Unterfranken. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, 505. 1912.
Lombroso, Cit. nach Bircher.
Magnus-Levy, Über Myxödem. Zeitschr. f. klin. Med. 52, 1904.
Mikulicz, v. und Reinbach, Über Thyreoidismus. Mitteil a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 8, 1901.
Minnich, Das Kropfherz. Leipzig u. Wien. Deuticke 1904.
Moos und Steinbrügge, Cit. nach Ewald.
Nager, Die Taubstummen der Luzerner Anstalt Hohenrain. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 43, 234.
Ottolenghi, Il campo visivo nei cretini. Arch. di Lombroso 1893, 256. Giornale di real. acad. med. Torino 12, 1893.
Paltauf, A., s. Zwergwuchs. XII. Kapitel.
Revilliod, s. Schilddrüse.
Rose, E., Der Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. Arch. f. klin. Chir. 22, 1878.
Scholz, W., Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906.
— Über Behandlung des Kretins mit Schilddrüsensubstanz. Kongr. f. inn. Med. 1902.
— Über das Kropfherz. Berl. klin. Wochenschr. 9, 381. 1909.
— Über den Stoffwechsel der Kretinen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. 1905, Nr. 2.
— Über Kretinismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3, 1909.
Scholz und Zingerle, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Kretinengehirne. Zeitschr. f. Heilk. 1906, 57.
Schranz, I., Beitrag zur Theorie des Kropfes. Arch. klin. Chir. 34, 92.
Schröder, Beitrag zur Kenntnis des Myxödems. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 3—5, 1907.
Sofer, Die Bekämpfung des Kretinismus in Österreich. Zentralbl. f. Neurol. 1910, 320.
Ullmann, E., Über Beziehungen zwischen dem Uterusmyom und dem Kropf. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 16.
Wagner, v. Mitteil. des Vereins der Ärzte in Steiermark 1893.
— Über endemischen und sporadischen Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 19.

Wagner, v., Zur Behandlung des endemischen Kretinismus. Wien. klin. Wochenschrift 1902, Nr. 25.
— Über Myxödem und sporadischen Kretinismus. Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr. 2—4.
— Über marinen Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1906, 1273.
Wagner v. und v. Schlagenhaufer, Beitrag zum endemischen Kretinismus. Deuticke 1910.
Werdt, v. Über Lymphfollikelbildung in Strumen. Frankf. Zeitschr. f. Path. 8, Heft 3.
Wölfler, Chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin 1890.
Wyss, R. v., Beitrag zur Entwicklung des Skeletts von Kretinen und Kretinoiden. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 1899/1900. Heft 5.

IV. Kapitel.

Epithelkörperchen.

Adler, S. und H. Thaler, Experimentelle und klinische Studien zur Graviditätstetanie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 62. 194. 1909.
Albu, Die Tetanie Magenkranker. Volkm. Sammlung klin. Vortr. 1899. Nr. 254.
— Zur Frage der Tetanie bei Magendilatation. Arch. f. Verdauungskrankh. 4, 466. 1896.
Aran und Rabaud, zit. nach v. Frankl - Hochwart.
Aschenheim, E., Über den Aschengehalt in den Gehirnen Spasmophiler. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9, Nr. 7.
Ast, Fr., Über zwei Fälle von Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 63, 193.
Auerbach, P., Epithelkörperchenblutung und ihre Beziehungen zur Tetanie der Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. 73, Ergänzungsband.
Bartels, Ein Beitrag zur Tetaniekatarakt. Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. 1906. 374.
Bauer, Th., Das Verhalten der Epithelkörperchen bei der Osteomalazie. Frankf. Zeitschr. f. Path. 7, 1911.
Bechterew, v. Die Tetanie. Zeitschr. f. Nervenheilk. 6, 477. 1895.
— Die Funktionen der Nervenzentra. I. Heft. 1908, 42.
Benedikt, Elektrotherapie. II. Aufl. 1886, 612.
Benjamins, Über die Glandula parathyr. Ziegl. Beitr. 1902, 143.
Berkeley and Beebe, Extract of parathyroids. Journ. med. res. Feb. 1909.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. III. Mitt. Zeitschr. f. klin. Med. 71, Heft 1 und 2.
Bettmann, Ein Fall von Thomsenscher Krankheit mit Tetanie. Zeitschr. f. Nervenheilk. 9. 331, 1897.
Biedl, Zur Ätiologie der parathyreogenen Tetanie. Zentralbl. f. Physiol. u. Pathol. des Stoffw. Nr. 11, 1911.
— Innere Sekretion. Vorlesungen 1902. Wien. Klin. Nr. 29, 1903.
— Innere Sekretion. Wien 1910, Urban und Schwarzenberg.
Blažiček, Über einige seltene Formen der Tetanie. Wien. klin. Wochenschr. 1894, 826.
— Pseudotetanie, vorgetäuscht durch Hysterie. Ibid. 1896, 373.
Bliss Raymond, W., Die Untersuchungen der Epithelkörperchen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Säuglingstetanie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 2, 549.
Boese und Lorenz, Kropf, Kropfoperation und Tetanie. Wien. med. Wochenschr. 38, 1909.
Bouveret et Devic, Recherches cliniques et expérim. sur la tétanie d'origine gastrique. Rev. de med. 12, 48. 1892.
Canal, Augm. influenza della parathyroidei sul decorso di guariguone delle fratture. Arch. p. l. scienze med. 4. 1910.
Carnot et Delion, Parathyreoiditis tuberculeuse. Comp. rend. soc. biolog. 59. 321. 21. Oct.
Carrison, Mac R., Epidemic Tetany in the Gilgit valley. Lancet 10. Jun. 1911.
Cattaneo, Sul contenuto in Calcio del sangue nella spasmofilia la pediatria 1909.
Ceni und Besta, Proprieta terapeutiche specifiche del siero di sangue di animali immunicati etc. Rivista sper. di frenetr. 1903.
Cheadle, U., Pathology and treatment of Laryngismus. tetany and convulsions. Lancet 1877, 919.

Chiari, R. und A. Fröhlich, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 64, 214. 1911.
Chvostek, sen., Beiträge zur Tetanie. Wien. med. Presse 1876, 1201; weitere Beiträge zur Tetanie. ibid. 1878, 821 ff. u. 1879, 1201 ff.
Chvostek, F., Bemerkungen zur Ätiologie der Tetanie. Wien. klin. Wochenschr. 1905. 969.
— Beiträge zur Lehre von der Tetanie. Ibidem 1907, 487.
— Myasthenia gravis und Epithelkörperchen. Ibidem 1908, 37.
— Diagnose und Therapie der Tetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
— Über das Verhalten der sensiblen Nerven etc. bei Tetanie. Zeitschr. f. klin. Med. 19, 489. 1891.
Claude et Schmiergeld, Les Glands à secretion interne dans l'epilepsie. Compt. r. soc. biol. 65, 138. 1908.
Curschmann, H., Tetanie, Pseudotetanie etc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 27, 239. 1904.
— Über einige ungewöhnliche Ursachen und Syndrome der Tetanie etc. Zeitschr. f. Nervenheilk. 39, 1910.
— Über die idiomuskuläre Übererregbarkeit. Ibidem 28, 361.
Danielsen, Erfolgreiche Epitheltransplantation etc. Bruns Beitr. 66, 85. 1910.
Eggers, Chigaco path. soc. 1907.
v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chir. 38, 1901.
— Über Tetanie im Anschluß an Kropfexstirpation. Wien 1890.
— Weitere Beiträge zur Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperationen. Beitr. z. Chir. Billroth-Festschr. Stuttgart 1892.
Enderlen, Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüsen etc. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 3, 474, 1898.
Eppinger, Falta und Rudinger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. II. Zeitschr. f. klin. Med. 67, 1909.
Erb, Zur Lehre von der Tetanie. Arch. f. Psych. 4, 271. 1874.
Erdheim, J., Morphologische Studien über die Beziehung der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel. V. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 7, 295. 1911.
— Tetania parathyreopriva. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 16, 632, 1906.
— Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalazie. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien 1907, 311. Math. naturw. Klasse.
— Morphologische Studien über die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel. I. Frankf. Zeitschr. f. Path. 7, 176. 1911.
Escherich, Th., Die Tetanie der Kinder. Hölder, Wien 1909.
Escherich, Th. und v. Wagner, s. Escherich.
Ewald-Jacobson, Über Tetanie. 12. Kongr. f. inn. Med. S. 298.
Falkenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. X. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden. 1891, 502.
Falta, Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 30, 1909.
— Ein Fall von Insufficence pluriglandulaire. Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. und Kinderheilk. Wien 1910, 24.
Falta und Kahn, Studien über Tetanie etc. Zeitschr. f. klin. Med. 1911.
Falta, Newburgh und Nobel, Über die Wechselwirkung etc. IV. Zeitschr. f. klin. Med. 72, 1911.
Falta und Rudinger, Klinische und experimentelle Studie über Tetanie. 226. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909.
Feer, Die idiopathischen Krämpfe (Spasmophilie) des frühen Kindesalters. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1908, Nr. 22. 714.
Fellner, Über die Beziehungen innerer Krankheiten zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Deuticke, Leipzig u. Wien 1903.
Ferranini, Histologische Veränderungen des Zentralnervensystems und des Magens bei Tetanie des Magens. Zentralbl. f. inn. Med. 1901, 1.
Finkelstein, H., Jahrb. d. Säuglingskrankh. I. 2. Teil. S. 239.
Fleiner, Über Neurosis gastrischen Ursprungs. Arch. f. Verdauungskrankheiten 1 u. 5.
— Neue Beiträge zu der Tetanie gastrischen Ursprungs. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 18, 243. 1900.
— Über Tetania gastrica. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 10 u. 11.
Fleischmann, L., Die Ursache der Schmelzhypoplasien. Österr.-ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 25, 1909.
Fraisseix, Goitre exopht. et Tetanie. Thèse de Paris. 1900.

Frankl-Hochwart, v., Die Tetanie. II. Aufl. Wien 1907, Hölder.
— Die Prognose der Tetanie der Erwachsenen. Neurol. Zentralbl. 14 u. 15, 1906.
Freund, E., Über die Beziehungen der Tetanie zur Epilepsie und Hysterie etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76, 1903.
Freund, H., Zwei seltene Fälle von Tetanie. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 39.
Fries, Wien. klin. Wochenschr. 1907, 150.
Fröhlich, A. und O. Loewi, Scheinbare Speisung der Nervenfaser mit mechanischer Erregbarkeit seitens ihrer Nervenzelle. Zentralbl. f. Physiol. 21, Nr. 9.
Fuchs, A., Wien. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29—31.
— Die Messung der Pupillengröße. Wien 1904, 120.
Ganghofner, Zeitschr. f. Kinderheilk. 12, 1891 u. 1901.
Garrè, Epithelkörperchentransplantation. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1908.
Gerhardt, Mitteil. in der Gesellsch. der Charitéärzte. Berl. klin. Wochenschr. 36, 1886.
Gley, Sur les effets de l'extirpation du corps thyréoïd. Comp. rend. soc. biol. 1891 u. Arch. d. Physiol. norm. u. pathol. 1892, 1893 u. 1897.
Großer, P. u. R. Petke, Epithelkörperchenuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Tetania infantum. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1, 458.
Haberfeld, Die Epithelkörperchen bei Tetanie etc. Virchows Arch. 203, 283. 1911.
Haberfeld, W. u. P. Schilder, Die Tetanie des Kaninchens. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 20, 1909.
Hagenbach, Experim. Studie über die Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 18, 1907.
Halstead, W. S., The transplantation of parathyroid glands in dogs. Proc. Path. Soc. Philad. und Journ. of experim. med. 5, 74. 1908 und Auto- and isotransplantation in dogs of the parathyroid glandules. Journ. of experim. Med. 11, 175. 1909.
Hanke, V., Cataract, Neuritis optica, Degeneration des Pigmentepithels der Irishinterfläche bei Tetanie. 24. Vers. d. Ophthalm. Gesellsch. Heidelberg 1908, 329.
Hecker, Gesellsch. f. Naturheilk. in Dresden. Münch. med. Wochenschr. 1906, 2225.
Hirsch, R., Glykosurie nach Schilddrüsenextirpation bei Hunden. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 3.
Hirschl, Wien. klin. Wochenschr. 1904, 608.
Hoffmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43, 109. 1888. (Fall 13.)
— Zur Lehre von der Tetanie. Virch. Arch. f. klin. Med. 43, 53. 1888.
Horsley, V., Die Funktion der Schilddrüse etc. Festschr. f. Virchow I. Berlin 1891.
Hulst, Ein Tumor der Gland. parathyr. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 16, 103.
Ibrahim I., Über Tetanie der Sphinkteren der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 41, 1911.
Iddo und Sarles, zit. bei Mac Callum und Vögtlin.
Iselin, H., Tetanie jugendlicher Ratten etc. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 93, 397. 1908.
Jacobi, Struma und Tetanie. Wien. klin. Wochenschr. 768, 1904 und Zeitschr. f. Nervenheilk. 32, 1907.
Jaksch, v., Klinische Beiträge zur Tetanie. Zeitschr. f. klin. Med. 1890.
Jeandelize, Insuffisance thyréïodienne et parathyréïodienne. Thèse de Nancy 1902.
Jörgensen, G., Über die Bedeutung der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Glandulae parathyreoidae. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10.
Kashida, K., Über Tetanie. Mitteil. d. med. Fakultät der kaiserl. japanischen Universität z. Tokio. 5, 1904. Heft 3.
Kasparek, Ein Fall von Tetanie mit Intentionskrämpfen. Wien. klin. Wochenschr. 1890, 850.
Kassowitz, Über Stimmritzenkrampf und Tetanie im Kindesalter. Wien. med. Wochenschr. 13, 1893.
— Tetanie und Autointoxikation. Wien. med. Presse 5, 1897.
Kinnicutt, E. P., A clinic study of the therap. value of the calc. salts in gastr. tet. Americ. Journ. of the med. science July 1910.
Kocher, Th., Referat über die Schilddrüse. Kongr. f. inn. Med. 1906.

Kocher, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 19, 1909.
Königstein, Wien. klin. Wochenschr. 1906, 779.
Koeppe, Monatsschr. f. Kinderheilk. 6, 510.
Kohn, Die Epithelkörperchen. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1899 u. 1900.
Krabbel, Zur Behandlung der Tet. parathyreopr. etc. Beitr. klin. Chir. 72, 505. 1911.
Kraepelin, Zur Myxödemfrage. Neurol. Zentralbl. 3, 71. 1890.
Krajewska, La tétanie des femmes ostéomalac. 16. Internat. méd. Congr. 11. Budapest 1910, 418.
Kukein, Ein Fall von latenter Tetanie bei hochgradiger Erweiterung des Magens infolge karzinomatöser Pylorusstenose. Berl. klin. Wochenschr. 1898, 989.
Kunn, Über Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 26.
Kußmaul, Über die Behandlung der Magenerweiterung durch eine neue Methode mittelst der Magenpumpe. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 6, 481. 1869.
Lanz, Cachexia und Tetania thyreopriva. Zentralbl. f. Chir. 1905, 339 und Volkmanns klin. Vorträge 87.
Leischner und Köhler, Über homoioplastische Epithelkörperchen- und Schilddrüsenverpflanzung. Arch. f. klin. Chir. 94, 169. 1910.
Leopold und v. Reuß, Über die Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkbestand des Organismus. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 1343.
Levi, Riv. crit. de med. 1906, Nr. 39.
Loeb, Pflügers Arch. 91, 248. 1902.
Löwental und Wiebrecht, Über die Behandlung der Tetanie mittels Nebenschilddrüsenpräparaten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 31, 414. 1906.
Lundborg, Spielen die Glandulae parathyreoideae in der menschlichen Pathologie eine Rolle? Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 27, 217. 1904 und Zentralbl. f. Nervenheilk. 1905.
Mac Callum, Die Beziehung der Parathyoiddrüsen zur Tetanie. Zentralbl. f. allg. Path. 76, 385. 1905.
Mac Callum und Voegtlin, On the relation of tetany to the parathyroid glands and to Calcium metabolism. Journ. of exper. Med. 11, 1909.
Mader, Über die Beziehung der Beschäftigungskrämpfe zur Tetanie. Wien. med. Blätter 16, 1883.
Mager, Über das Fazialisphänomen bei der Enteroptose. Wien. klin. Wochenschr. 1906, 1434.
Marburg, O., Zur Path. der Myasthenia gravis. Zeitschr. f. Heilk. 28, 110. 1907.
Marinesco, Tétanie d'origine parathyroïd. Semaine médicale 25, 289. 1905.
Mattauschek, E., Zur Epidemiologie der Tetanie. Wien. klin. Wochenschr. 1907, 470.
Meltzer, S., Inhibition. New York Med. Journ. 13, 20, 27, 1899.
Meinert, Tetanie in der Schwangerschaft. Arch. f. Gyn. 30, 444. 1887.
Meyer, E., Über die Behandlung der Graviditätstetanie mit Kalksalzen. Therap. Monatsh. 7, 1911.
Miller, J., Mitteilungen aus der Klinik des Prof. Seitz in München. Schusterkrampf. Deutsche Klin. 28, 1858.
Morel, Les parathyroïdes dans l'ostéogenèse. Comp. rend. soc. biol. 68, 163. 1910.
Moussy, Recherches sur le function thyréoidienne et parathyréoidienne. Paris 1887, s. a. Comp. rend. soc. biol. 1892 u. 1897, 271.
Müller, F., Tetanie bei Dilatatio ventriculi. Charité Ann. 13, 273. 1886.
Munk, H., Untersuchungen über die Schilddrüse. Ber. Preuß. Akad. 1887 u. 1888.
Murdoch, Considération sur le rétraction spasmodique. Journ. univers. et hebd. de méd. et chir. 8, 417. 1842.
Narbut, Ein durch Lumbalpunktion geheilter Fall von Tetanie. Zit. Zentralbl. f. Chir. 1907, 1147.
Neumann, Zwei Fälle von Tetania gravidarum. Arch. f. Gyn. 48, 499. 1895.
Neurath, R., Über die Bedeutung der Kalziumsalze für den Organismus des Kindes etc. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1, 1910.
Novak, I., Die Bedeutung des weiblichen Genitales für den Gesamtorganismus. Nothnagels Suppl. Deuticke, Wien u. Leipzig 1912.
Orzechowski, Die Tetanie mit myoton. Symptomen. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 29, 1909.
Palliard, Ulcère simple avec dilatation de l'estomac. Tétanie intense. Rev. de méd. 1888, 46.
Parhon und Urechie, Recherches sur l'influence exercée par les selles de calcium

et de sodium sur l'évolution de la tétanie expérimentale. Revista stindelor Medic. 1907, Nr. 7—8.
Payr, E., Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz etc. Arch. f. klin. Chir. **80**, 730. 1906.
Pepere, Le ghiandole parathyr. Turin 1906.
— Referiert Zentralbl. f. Path. **17**, 313. 1906.
Peters, A., Tetanie und Starbildung. Bonn 1898.
— Weitere Beiträge über Tetanie und Starbildung. Zeitschr. f. Augenheilk. **5**, 89. 1901; s. auch Pathologie der Linse, Lubarsch-Ostertag, Morph. u. Path. der Sinnesorgane 1906, 502.
Pfeiffer, H. und O. Meier, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **18**, 377. 1907.
Piek, Tetanie und Gravidität. Gyn. Gesellsch. in Wien, ref. Zentralbl. f. Gyn. 1902, 1312.
— Beiträge zur Pathogenese der Tetanie. Neur. Zentralbl. 1903, 754.
Pineles, F., Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. f. Med. u. Chir. **14**, 1904.
— Über die Funktion der Epithelkörperchen. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. **113**, 1904 und **117**, 1908.
— Zur Pathogenese der Tetanie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 1906.
— Tetaniestar etc. Wien. klin. Wochenschr. 1906, 691.
— Zur Pathogenese der Kindertetanie. Jahrb. f. Kinderheilk. **66**, 1907.
— Behandlung der Tetanie mit Epithelkörperchenpräparaten. Arb. a. d. neurol. Institut Wien 1907.
— Über parathyreogenen Laryngospasmus. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 643.
Pirquet, v., Die anodische Übererregbarkeit der Säuglinge. Wien. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1.
Pool, Tet parathyreopr. Annal of surg. Oct. 1907.
Popper, Dyspnoe bei Tetanie. Arch. f. Kinderheilk. **18**, 198. 1895.
Popetschnigg, zit. nach Escherich.
Proescher, F. und Th. Diller, A fatal case of tetany with autopsy findings showing haemorrhagics in the parathyreoid glands. Amer. Journ. of med. science **143**. 696. 1912.
Quervain, F. de, Über Veränderungen des Nervensystems bei experimenteller Cachexia thyreopriva. Virch. Arch. **133**, 1893.
Quest, Jahrb. f. Kinderheilk. **61**, 114. 1905 und Wien. klin. Wochenschr. 1906, 830.
Redlich, E., Tetanie und Epilepsie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **30**, 4, 39. 1911.
Rosenstern, Kalzium und Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 2.
Roussy et Clunet, Les parathyréoides dans 4 cas de M. de Parkinson. Compt. rend. soc. biol. 7, 1910.
Rudinger, C., Zur Ätiologie und Pathologie der Tetanie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. **5**, 1908.
— Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**, 1909.
Rudinger und Jonas, Über das Verhältnis der Tetanie zur Dilatatio ventriculi. 1904. Wien. klin. therap, Wochenschr.
Sabbatani, Rivista sper. di freniatria. **27**, 946. 1901.
Sachs, B., Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Kindesalters. Leipzig u. Wien 1897, 132.
Saiz, Giov, Beitrag zum Vorkommen und zur Behandlung der Tetanie. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.
Sandström, Über eine neue Drüse beim Menschen etc. Ref. in Hofmann-Schwalbe Jahresber. **9**, 1. Abt.
de Santi, Parathyr. Geschwulst. Zentralbl. f. Lar. u. Rhin. 1900, 546.
Schieferdecker und Schultze, Beitr. zur Kenntnis der Myotonia congenita etc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **25**, 1. 1904.
Schiff, M., Bericht über eine Versuchsreihe betr. die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18**. 1884.
Schlesinger, H., Ein bisher unbekanntes Symptom bei der Tetanie (Beinphänomen). Wien. klin. Wochenschr. 1910, 315; s. auch Neurol. Zentralbl. 1910. 626.
Schlesinger, Versuch einer Theorie der Tetanie. Neurol. Zentralbl. 1892, 66.
Schmiedlechner, Ein Fall von Tetania gravidarum. Zentralbl. f. Gyn. 1905, 100.
Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1907, 497.

Schönborn, Klinisches zur menschlichen Tetanie etc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 40, 1910.
Schreiber, L., Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Gl. parathyr. Arch. f. mikrosk. Anatomie 52, 1908.
Schüller, Rachitis tarda und Tetanie. Wien med. Wochenschr. 1909.
Schultze, Über Tetanie und mechanische Erregbarkeit der peripheren Nervenstämme. Deutsche med. Wochenschr. 1882, 276.
Ségale, M., Sull' ablazione delle thyrioidi e delle parathyroidi. Arch. p. l. scienze med. 30, 1906.
Sperber, E., Tetaniecataract. Arch. f. Augenheilk. 54, 386. 1906.
Spiegler, Protok. Gesellsch. d. Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 357.
Steinlechner, Über das gleichzeitige Vorkommen von Morbus Basedowi und Tetanie bei einem Individuum. Wien. klin. Wochenschr. 1896, 5.
Stewart, Tetany. Transact. assoc. Americ. physic. 1889. 33.
Strada, Le Paratyroidi nell' ostomalacia e nell' osteoporosi Patologica. 17, 1909.
— Tetanie und Epithelkörperchen. Rivist di clinica Pat. Dec. 1909.
Stumme, Ein Fall von Basedow mit Tuberkulose einer Glandula parathyreoidea. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 90, 1907.
Thiemich und Birk, zit. nach Escherich.
Todyo, R., Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei Osteomalazie und Osteoporose. Frankf. Zeitschr. f. Path. 10, 219. 1912.
Uffenheimer, Ein neues Symptom bei latenter und manifester Tetanie des Kindesalters, das Tetaniegesicht. Jahrb. d. Kinderheilk. III. F. 12, 1895.
Underhill, Frank P. und Tadasu Saiki, The influence of complete thyreoidectomy etc. Journ. of biol. chem. 5, 1908.
Vassale und Generali, Sur les effets de l'extirpation des Glandes parathyreoides. Arch. ital. de biolog. 25, 459, 26, 61. 1896 et 33, 1906.
Vassale, Tetania da allattamento in una cagna pazialmente parathireoidectomizzata. Riv. sper. di freniatria. 27, 1901.
Verdun, Contribution à l'étude des derives branchiaux etc. Thèse de doctorat des sciences. Paris 1898.
v. Verebély, Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. Virchows Arch. 187, 1907.
Voegtlin, C. and Mac Callum, On the influence oft various salts upon tetany following parathyredectomy. Journ. of Pharm. and exp. Therap. 2, Nr. 5. 1911.
Voß v., Tetanie und myotonische Störungen. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 8, 85. 1900.
v. Wagner, zit. nach Escherich.
Weber, Münch. med. Wochenschr. 1905, 1608; Rheinisch-westphäl. Gesellsch. f. inn. Med. u. Nervenh.
Weiß, Natan, Über Tetanie. Volkmanns Vorträge VII. 1881, 189.
Welsh, R., On the parathyr. glands etc. Journ. of Path. and Bact. 5, 1898.
Westphal, Zur Lehre von der Tetanie. Berl. klin. Wochenschr. 1901, 849.
Wiener, H., Über die Art der Funktion der Epithelkörperchen. Pflügers Arch. 136, 107. 1910.
Wirth, K., Die Tetanie und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Novemb. 1910.
Yanasse, Über Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 39 u. Jahrb. d. Kinderheilk. 67, 1907.
Zanfrognini, Eclampsia e anomalia parathyreoidea congenita. Istituto ostetrico de la R. univ. di Genova 1905.
Zirm, E., Zur Tetaniecatarakt. Arch. f. Augenheilk. 52, 183. 1905.

V. Kapitel.

Thymus.

Anton, G., Über den Thymustod. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 27.
Bang, Ivar, Chemische Untersuchungen der lymphatischen Organe. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. 4 u. 5, 1904.
Basch, Die Beziehung der Thymus zum Nervensystem. Jahrb. f. Kinderheilk. 58, 1908.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Jahrb. f. Kinderheilk. 64, 1906.

Biedl, Innere Sekretion. Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1910.
Bircher, Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Lubarsch-Ostertags Ergebn. 15, 82. 1911.
Bischoff, Th., Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und des Menschen. Leipzig 1842.
Bourneville, Comparaison entre les enfants normaux et les enfants anormaux au point de vue de la persistance ou de l'absence du thymus. Progrés méd. 29,. 389. 1900.
Bramwell, A case of intratoracic tumor (lymphosarcoma) with secundary deposit in the suprarenal capsule. Brit. med. Journ. 1, 8. 1877.
Calzolari, Recherches expériment. sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. Arch. ital. de biol. 30, 1898.
Clark, A case of absence of the thymus gland in an infant. The lancet 74, 1077. 1896.
Cozzolino, Intorno agli effeti dell'estirpazione del timo nei giovani conigli. La pediatria anno 11, 144. 1903.
Farret, Contribution à l'étude du thymus chez l'enfant. Thèse de Paris 1896.
Friedländer, Status lymphaticus and enlargement of the thymus with report of a case succesfully treated by the X rays. Arch. f. Paed. 24, 490. 1907.
Friedleben, Die Physiologie der Thymusdrüse. Frankfurt a. M. 1858.
v. Ghika, Etude sur le thymus. Thèse de Paris 1901.
Grawitz, Über plötzliche Todesfälle im Säuglingsalter. Deutsch. med. Wochenschr. 188, Nr. 22.
Hammar, Zur gröberen Morphologie und Morphogenie der Menschenthymus. Anat. Hefte 43, 203. 1911.
— Über Gewichtsinvolution und Persistenz der Thymus im postfötalen Leben. Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1906, 91.
— 50 Jahre Thymusforschung. Kritische Übersicht der normalen Morphologie. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 19, 1. 1910.
Hammer, Über Thymuserkrankungen und Thymustod. Inaug.-Diss. Freiburg 1903.
Hart, Über Thymuspersistenz und apoplektiformen Thymustod etc. Münch. med. Wochenschr. 1908, 669 u. 744.
— Thymuspersistenz und Thymushyperplasie. Zentralbl. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 12, 321 u. f. 1909.
Hart und Nordmann, Experimentelle Studien über die Bedeutung der Thymus etc. Berl. klin. Wochenschr. 1910, 814.
Hendersson, On the relationship of the thymus to the sexuell organs. Journ. of physiol. 31, 1904.
Hedinger, E., Mors thymica bei Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. 63, 1906 u. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 85, 1905 u. 86, 1906.
Hinrichs, Behinderung der Atmung und der Nahrungsaufnahme durch eine zu große Thymus bei einem 10jährigen Kinde, Operation, Heilung. Inaug.-Diss. Leipzig 1907.
His, Über den Sinus praecervicalis und über die Thymusanlage. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886. Anat. Abt. 421.
Jonson, Studien über die Thymusinvolution; die akzidentelle Involution bei Hunger. Arch. f. mikrosk. Anat. 73, 390. 1909.
Katz, Quelques recherches sur le thymus chez l'enfant. Progrès méd. 29, 385. 1900.
Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1910.
König, Teilweise Exstirpation der Thymusdrüse etc. Zentralbl. f. Chir. 1897, Nr. 24.
Kopp, Denkwürdigkeiten der ärztlichen Praxis. Frankfurt a. M. 1838.
v. Kundrat, Zur Kenntnis des Chloroformtodes. Wien. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 1—4.
Langerhans und Saveliew, Beiträge zur Physiologie der Thymusdrüse. Virchows Arch. 134, 344. 1893.
Maximow, Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. II. Über die Histogenese der Thymus bei Säugetieren. Arch. f. mikr. Anat. 7 u. 74. 1909.
Marburg, Zur Pathologie der Myasthenia gravis. Zeitschr. f. Kinderheilk. 28, 110. 1907.
Matti, H., Untersuchungen über die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymusdrüse etc. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, 665. 1912.
Myers, Congenital laryngial stridor apparently due to an enlarged thymus gland. etc. Arch. of Ped. 25, 607. 1908.
Nägeli, Blutkrankheiten. Leipzig 1907.

v. Neusser, Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Klin. Symptomatol. u. Diagn. 1911, Heft 4.
Ortner, Zur Klinik der Angiosklerose etc. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
Paltauf, A., Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod. Wien. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 46 u. 1890, Nr. 9.
Pappenheimer, A contribution to the normal and path. histology of the thymus-gland. Journ. of med. Researche 22, 1. 1910.
Paton, The relationship of the thymus to the sexuell organs. Journ. of physiol. 32, 1904.
Paton and Goodall, Contribution to the physiol. of the thymus. Journ. of physiol. 31, 49. 1904.
Perrin, Mort brusque de neuf fils d'un alcoolique. Annales de méd. and chir. infantile 1903, 217.
Popper, Über die Wirkungen des Thymusextraktes. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien, math.-naturw. Klasse **114**, 539. 1905 und **115**, 201. 1906.
Pott, Über Thymusdrüsenhyperplasie und die dadurch bedingte Lebensgefahr. Jahrb. f. Kinderheilk. 34, 118. 1892.
Purrucker, Zur Pathologie der Thymusdrüse. Münch. med. Wochenschr. 1899, 943.
Rachford, The X ray treatment of Status lymphaticus etc. The amer. Journ. of the med. sciences **140**, 550. 1910.
Ranzi und Tandler, Über Thymusexstirpation. Wien. klin. Wochenschr. 27, 1909.
Rehn, L., Trachealstenose und Thymustod. Arch. f. klin. Med. **80**, 468. 1906.
Ribadeau et Weil, Sur un cas d'hypertrophie du thymus. Bulletin soe. med. Hôp. Paris 28, 431. 1912.
Ronconi, Comportamento del timo nell'uomo nelle varie etá della vita etc. Path. anno **1**, 595. 1909.
Schnitzler, Wien. klin. Wochenschr. 1894, 371.
Schridde, Thymus. Handb. d. path. Anat., herausgegeb. von Aschoff **2**, 139. 1909.
Sommer und Flörcken, Über die Funktion der Thymus. Sitzungsber. d. physiol.-med. Gesellsch. Würzburg 1908, 45.
Stieda, Untersuchungen über die Entwicklung der Glandula thymus. Leipzig 1881.
Stöhr, Über die Natur der Thymuselemente. Anat. Hefte **31**, 409. 1906.
v. Sury, Über die fraglichen Beziehungen der sog. Mors thymica zu den plötzlichen Todesfällen im Kindesalter. Vierteljahrsschr. f. d. ges. Med.**36**, 1908. Anat. Hefte **95**, 1906.
Svehla, Über die Einwirkung des Thymussaftes etc. Wien. med. Blätt. 1896.
— Rolle der Thymusdrüse und innere Sekretion der Thymus. Münch. med. Wochenschr. 1900.
Tarulli et Lo Monacco, Sulli effeti dell' estirpatione del timo. IX. Congr. intern. med. Roma Fisiol. **2**, 19. 1894.
Wiesel, J., Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virchows Arch. **176**, 103. 1904.
— Pathologie der Thymus. Lubarsch-Ostertag **15**, 416. 1912.
Winslow, Exposition anatomique de la structure du corps humain. Amsterdam 1732.

VI. Kapitel.

Hypophyse.

Arnold, I., Beitr. zur Akromegaliefrage. Virchows Arch. **135**, 1. 1894.
Aschner und Porges, Über den respiratorischen Stoffwechsel hypophysipriver Tiere. Biochem. Zeitschr. **39**, 200. 1912.
Aschner, B., Über einen Fall von hypoplastischem Zwergwuchs mit Gravidität nebst Bemerkungen über die Äthiologie des Zwergwuchs. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. **32**, 644. 1910.
— Über die Funktion der Hypophyse. Pflügers Arch. **146**, 1912 und Wien. klin. Wochenschr. 1912.
— Demonstr. hypophysektomierter Hunde. Wien. klin. Wochenschr. Dez. 1909.
Axenfeldt, Sehnervenatrophie und Menstruationsstörung. Deutsche med. Wochenschr. 1903; Neurol. Zentralbl. 1903, 608.
Bab, Pituitrin als gynäkologisches Styptikum. Münch. med. Wochenschr. 1911, 1554.

Bab, Über die Behandlung der Osteomalazie mit Hypophysenextrakten. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27. 997.
Babinski und Onanoff, Tumeur du corps pituitair. Rev. neurol. 8, 531. 1900.
Babonneix, Déformations du type acromégalique chez un jeune homme de 17 ans. Gaz. des Hôp. 1911. Nr. 70. 1077.
Babonneix, L. und Paisseau, G., Sur quelque cas d'obesité infantile. Gaz. des Hôp. 13. Sept. 1910.
Bartels, M., Über Plattengeschwülste der Hypophysengegend. Zeitschr. f. Augenheilk. 16, 1906.
Becker, Vorstellung von Nervenkranken. Neurol. Zentralbl. 1, 505. 1894.
Béclère, Le Radio-Diagnostic de l'Acromégalie. Presse med. Paris 98, 845. 1903.
Benda, C., Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berl. klin. Wochenschr. 1900, 1205.
— Über vier Fälle von Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Die Akromegalie. Deutsche Klin. III,. 1903.
— Path. Anat. der Hypophyse. Handb. d. Path. Anat. des Nervensystems. Berlin 1904.
Benedict, G. und John Homans, The metabolism of the hypophysectomized dog. The journ. of Med. Research. 25, Nr. 3. 1912.
Bernstein und Falta, Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrinum infundibulare und Pituitrinum glandulare auf den resp. Stoffwechsel. Kongr. f. inn. Med. 1912. (Ausführliche Arbeit noch nicht veröffentlicht.)
Berger, A., Ein Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Obduktionsbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 54, 1904.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion III. Über Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 71.
Biedl, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg. Wien 1910.
Bolaffio und Tedescho, s. Falta, Weitere Beiträge über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30.
Bonnes, L. J., Consideration sur deux cas d'acromegalie. Thèse de Bordeaux 1907.
Bondi, S., Ein Fall von Osteomalazie beim Manne. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Novemb. 1910.
Borchardt, L., Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 106, 182. 1912.
— Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 3, 1909.
— Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Nr. 66. 332.
Bournier, R., Tumeur der l'hypophyse etc. Presse méd. 25. Nov. 1911, 973.
Bregmann und Steinhaus, Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend. Virchows Arch. 188, 360. 1907.
Breuning, Würzburger Abhandlungen 1909.
Breus und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. Wien 1900.
Brisseau, s. Launois et Roy.
Buday und Jancso, Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 60, 1898.
Bychowski, Deutsche med. Wochenschr. 1909, 1561.
Cagnetto, G., Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor. Virchows Arch. 176, 115. 1904. u. 187, 197. 1907.
Claude, H., Syndromes d'hyperfonctionnement des glandes vasculaires sanguines dans les acromegalies. Comp. rend. soc. biol. 57, 362. 1905.
Claude et Gougerot, Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne. Comp. rend. soc. biol. 63, 785. 1907.
Cushing Harvey, The pituitary body and its disorders. Lippincott, J. B. Philadelphia and London 1910.
— Die Hypophysis cerebri etc. Journ. of Amer. med. Assoc. Nr. 53, 1909, 249.
Cushing and Goetsch. Concerning the secretion of the infundibular lobe etc. Americ. Journ. of physiol.
v. Cyon, Gefäßdrüsen 1910, 124.
Dallemagne, 3 cas d'acromegalie. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. 7. 589. 1895.
Delille, A., L'hypophyse et la médication d'hypophyse. Paris 1909.
Demmer, Demonstration Gesellsch. d. Ärzte Wiens. Wien. klin. Wochenschr. 1911, 8.

Dercum und Mac Carthy, Autopsy in a case of adiposis dolorosa. Americ. Journ. of med. 1902, 994.
Dietrich, Knochen und Gelenkveränderungen bei Akromegalie. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1909, 78.
Doebbelin, Pseudoakromegalie und Akromegalie. Inaug.-Diss. Königsberg 1895.
Dalton, Transact. path. soc. London 1897, 1106.
v. Eiselsberg, Über operative Behandlung der Hypophysentumoren. Wien. klin. Wochenschr. 1907.
v. Eiselsberg und v. Frankl-Hochwart, Operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend. Neurol. Zentralbl. 1907. Nr. 21.
— — — Neuer Fall von Hypophysisoperation bei Degeneratio adiposo-genitalis. Wien. klin. Wochenschr. 1908.
Eppinger, Falta und Rudinger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. I. Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1. 1908.
Erb, zit. nach Pel.
Erdheim, Hypophysengangsgeschwülste. Sitzungsber. k. Akad. d. Wissensch. Wien. Mat.-natur. Kl. Abt. III, 113, 1904.
— Über einen Hypophysentumor von ungewöhnlichem Sitz. Zieglers Beitr. 46, 233. 1909.
Erdheim und Stumme, Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. Zieglers Beitr. 46, 1909.
Exner, Beiträge zur Pathologie und Pathogenese der Akromegalie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 20, 1909.
— Operation bei Akromegalie. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 3.
Falta, Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. 2, 24. 1910.
— Concerning diseases that depend on disturbances of Internat. Secretion. Americ. Journ. of the med. sciences. April 1909.
Falta und Kahn, Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. 74, Heft 1 u. 2.
Falta, W. und Priestley, G. B., Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47.
Falta und Nowaczynski, T., Über die Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 38.
Falta, Newburgh und Nobel, Über Beziehungen der Überfunktion zur Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 72, Heft 1 u. 2.
Falta und Iocovič, Protokoll der k. k. Gesellsch. d. Ärzte Wien. Wien. klin. Wochenschr. 17. Dez. 1909.
Fazio, Sopra un caso d'acromegalie. La Riforma med. II. 1896, 399.
Fischer, B., Hypophyse, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden, Bergmann, 1910.
Foges, A., L. und R. Hofstätter, Über Pituitrinbehandlung bei post partum-Blutungen. Zentralbl. f. Gyn. 1910, Nr. 46.
Formanek, Zur Kasuistik der Hypophysengangsgeschwülste. Wien. klin. Wochenschr. 1909, 603.
Forschbach und Weber, Beobachtungen über die Harn- und Salzausscheidung im Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 73, 221.
Franchini, G., Beitrag zum chemischen und histologischen Studium des Blutes bei Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 36.
Franchini und Giglioli, Encore sur l'acromégalie. Nouv. Icon. de la Salp. 21, 325. 1908.
Fräntzel, Über Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1888, 32.
Frank, E., Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Berl. klin. Wochenschr. 1912, 393.
Frankl-Hochwart v., Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. 16. intern. med. Kongr. Budapest 1909.
Frankl-Hochwart, v. und Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 347. 1910.
Fränkel, Stadelmann und Benda, Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1901, 513.
Freund, H. W., Über Akromegalie, Volkmanns klin. Vorträge 1889, Nr. 329.
Fritsche und Klebs, Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. Leipzig 1884.
Fröhlich, A., Tumor der Hypophyse ohne Akromegalie. Wien. klin. Rundschau. 1901, Nr. 47, 48.

Fuchs, Zur Frühdiagnose der Hypophysentumoren. Wien. klin. Wochenschr. 1903, 151.
Gallais, A., Gigantisme acromégalique sans élargissement de la selle turcique. Inversion sexuelle. Feminisme mental. Nouv. Icon. de la Salp. 1912, 124.
Gandy, zit. bei Claude und Gongerot.
Gajkiewicz, zit. nach Sternberg.
Goetsch, Cushing and Jacobsohn, Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri. Bull. John Hopk. Hosp. 22, Baltimore June 1911.
Goetzl und Erdheim, Zur Kasuistik der trophischen Störungen bei Hirntumoren. Zeitschr. f. Heilk. 1905.
Goldstein, Die Meningitis serosa unter dem Bild hypophysärer Erkrankung. Arch. f. Psych. 47, 129. 1910.
Growe, Cushing und Homans, Experimental hypophysectomy. Bull. Johns Hopkins Hosp. Baltimore, May 1910.
Haberfeld, W., Die Rachendachhypophyse. Zieglers Beitr. 46, 133. 1909.
Hagenbach, Osteogenesis imperfecta tarda. Frankf. Zeitschr. f. Path. 6, 398.
Hahl, C., Die Verwendbarkeit des Pituitrins in der Geburtshilfe. Arb. a. d. geburtsh.-gynäkol. Univ.-Klinik Helsingfors 1912. Verl. Bergmann.
Halliburton, W. D. and Candler, I. P., Sikes. The human pituitary body. Journ. of phys. 38, 1909.
Hamburger, W. W., Action of extracts of the ant. lobe of the pit. gland. upon the bloodpressure. Americ. Journ. Phys. 26, 178. 1910.
Hanau, A., Verhandl. des X. internat. Kongr. Berlin 2, 128.
Hansemann, Über Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1897. 417.
Hirsch, O., Über Methoden der operativen Behandlung von Hypophysistumoren auf endonasalem Wege. Arch. f. Laryng. 24, 1910. Ferner: Die operative Behandlung von Hypophysentumoren. Arch. f. Laryng. u. Rhinol. 26, 1912.
Hochenegg, Zur Therapie von Hypophysistumoren. 37. Kongr. d. Gesellsch. f. Chir. 1908, 80. Wien. klin. Wochensehr. 1908. 891. Zeitschr. f. Chir. Nr. 100. 317.
Hofbauer, Hypophysenextrakt als Wehenmittel. Zeitschr. f. Gyn. 1910, 137.
Hofstätter, Pituitrin als Blasentonicum. Wien. klin. Wochenschr. 1911, 1702.
Howell, W. H., The physiol. effects of extracts of the hypophysis cer. Brit. Journ. of exp. med. 3, 1898.
Hueter, C., Hypophysistuberkulose bei einer Zwergin. Virchows Arch. 182, 1905.
Humphrey, A case of acromegaly with hypertrophical heart. Brit. med. Journ. 8. Oct. 1910.
Hutinel, L'acromégalie chez l'enfant. La clinique. 15 Févr. 1910, Nr. 8. 113.
Hutchinson und Woods, The pituitary gland as a factor in acromegaly and gigantisme. Ref. Zentralbl. allg. Path. 9, 1898.
Josefsohn, Studier öfver Akromegalie och hypophysistumorer. Neurol. Zentralbl. 1904. 727.
Kepinow, Über Synergismus von Hypophysisextrakt und Adrenalin. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 67, 247. 1912.
Kollarits, Hypophysentumor ohne Akromegalie. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 28, 88. 1905.
Kon, Jutaka, Hypophysenstudien. Zieglers Beitr. 44, 233. 1908.
Klebs, Allg. Path. 2, Jena 559. 1897.
Kocher, T., Ein Fall von Hypophysistumor mit operativer Heilung. Zeitschr. f. Chir. 100, 13. 1909.
König, Fr., Beschreibung eines kindlichen Beckens und kindlicher Geschlechtsteile. Inaug.-Diss. Marburg 1855.
Kümell, R., Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophysengegend. Münch. med. Wochenschr. 1911, 1293.
Launois et Cleret, Le syndrome hypophysaire adiposo-génital. Gaz. des Hôp. 1910. Nr. 5 u. 7.
Launois et Roy, Études biologiques sur les géants. Paris 1909. Masson.
— — Glycosurie et hypophyse. Arch. gén. de méd. 5 Mai 1903.
Leeène, M. P., Intervention chirurgicale sur l'Hypophyse. La presse méd. 1909. Nr. 85.
van Lemann and Wart, A case of infantilisme with absence of thyreoidea and tumor of pit. gland. Arch. of int. med. May 5, 519. 1911.
Levi, E., Contribution à l'étude de l'infantilisme du type Lorain. Nouv. Iconogr. de la Salp. 21, 297 et 421. 1908.
— Rivist. crit. di chimic. med. 10, 1909.

Levi et Rothschild, Contribution à l'opothérapie hypophysaire. Soc. de neurol. 7 Févr. 1907.
Loeb, Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Zentralbl. f. inn. Med. 1898, 893.
Lorand, Pathogénie du diabète dans l'acromégalie. Comp. rend. soc. biol. Nr. 56. 554.
Madelung, Über Verletzungen der Hypophysis. Zentralbl. f. klin. Chir. 1904, 1067.
Magnus - Levy, Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med. 60, 1906.
Magnus and Schäfer, The actions of pituitary extract upon the kidney. Journ. of. physiol. 27, 1901, 1902.
Marañon, G., Lesiones della Hypofisis en un caso de obesidad a hipoplasia genital. Bol. Soc. espan. de Biol. 1911, Nr. 6.
Marburg, Die Adipositas cerebralis etc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 36, 114. 1904.
Marek, Zit. nach J. Novak.
Marinesco et Goldstein, Deux cas d'hydrocéphalie avec adipos. généralisée. Iconogr. de la Salp. etc. 22, 1909.
Marie Pierre, Sur deux cas d'acromégalie etc. Rev. d. méd. 6. 297. 1886 und L'acromégalie. Nouv. Iconogr. d. l. Salp. 1, 173, 229, 1888 und 2. 45, 96, 139, 188, 224, 327, 1889 und Sur deux types de déformation des mains de l'acromég. Arch. de méd. exp. et Anat. patholog. 1891, 539.
Marie und Marinesco, Sur l'anat. path. de l'acromégalie. Arch. d. méd. expérim. et d'anat. path. 1891.
Massalongo, R., Hyperfunktion der Hypophyse, Riesenwuchs und Akromegalie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1895, 281.
Mayer, E., Über Beziehungen zwischen Keimdrüse und Hypophyse. Arch. f. Gyn. 90, 600. 1910.
Mendel, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906, 1975.
Meyer, E., Über Diabetes insipidus etc. D. Arch. f. klin. Med. 83. 1.
Messedaglia, Studio sulla akromegalia. Padova 1908.
Mihalkovics, Arch. f. mikrosk. Anat. u. Embryol. 11, 1875.
Miller and Dean Lewis, The frequency of experimental glycosuria following injections of extracts of the hypophysis. Arch. of. int. Med. May 1912, 601.
Mixter and Quacqenboss, Tumour of the hypophysis with infantilisme. Journ. of surg. 52, July 15. 1910.
Moraczewski, v., Stoffwechsel bei Akromegalie etc. Zeitschr. f. klin. Med. 43. 336. 1901.
Mossé, G., Deformations acromégaloïdes. Société de Neurol. Mai 1911 646.
Moskowicz, Wien. klin. Wochenschr. 1909. 474.
Müller, E., Über die Beeinflussung der Menstruation durch zerebrale Herderkrankungen. Neurol. Zentralbl. 1905, 790.
Naunyn, Der Diabetes mellitus. Hölder, Wien 1896.
Nazari, Contributo allo studio anatomic-patologico delle ciste dell' ipofisi cerebrale e dell' infantilismo. Policlin. 1906, 445.
Neu, Über einen durch Pituitrin günstig beinflußten Fall von Osteomalazie. Zentralbl. f. Gyn. 1911, 12.
Neurath, R., Über Fettkinder etc. Wien. klin. Wochenschr. 2. 1911.
v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. Hirschwald, Berlin 1910.
— Die Fettsucht. 2. Aufl. Hölder, Wien, 1910.
Novak, J., Die Bedeutung des weiblichen Genitales für den Gesamtorganismus. Nothnagel Suppl.-Bd. 1912.
Olliver and Schäfer, On the psysiol. action of extracts of pituitary body. Journ. of physiol. 18, 277. 1895.
Oppenheim, Diskussion zum Vortrag von Cassierer in Berl. Gesellsch. f. Neurol. u. Psych. 13. Nov. 1899. Arch. f. Psych. 34, 303. 1901.
Ott and Scott, The action of infundibulin on the mammarysecretion. Proc. soc. exp. Biol. and Med. 8, 48. 1911.
Pál, J., Diskussion in der k. k. Gesellsch. d. Ärzte Wien. Sitz. vom 9. Juni. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 24. 938.
— Über die Gefäßwirkung des Hypophysenextraktes. Wien. med. Wochenschr. 1909, 3.
Paltauf, A., Der Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891.
Paltauf, R., Diskussion zu Aschners Vortrag in der Wien. Gesellsch. der Ärzte Dez. 1909.
Paulesco, L'hypophyse du cerveau. Paris 1908. Vigot frères.

Pechkrantz, Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Neurol. Zentralbl. 1899, Heft 5 u. 6.
Pel, Acromegalie partielle avec infantilisme. Nouv. Icongr. salpetr. 19, 76. 1906.
Pineles, F., Die Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem und anderen Blutdrüsenerkrankungen. Volkmanns klin. Beitr. N. F. 1899, Nr. 242.
Pirie, A case of acromegaly. Lancet, 5. Oct. 1901, 904.
Pontick, Myxödem und Hypophyse. Zeitschr. f. klin. Med. 1899. 38, 1.
Rath, Beitrag zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri. Gräfesches Arch. 34, 81.
Rennie, G. E., Endothelioma of the pituitary gland with infantilisme. Brit. med. Journ. Juni 1912, 150.
Rose, Ref. am 39. Kongr. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1910.
Rosenhaupt, Beitr. zur Klinik der Tumoren usw. Berl. klin. Wochenschr. 1903.
Rotky, Klinische und radiologische Beobachtungen bei einem Fall von Akromegalie. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgentherap. 14, 323. 1910.
Rumpel, Fall von myxödemartiger Erkrankung bei Hodenatrophie. Neurol. Zentralbl. 1896, 428.
Sabrazès et Bonnes, Examins du sang dans l'acromegalie. Compt. rend. soc. biol. 57, 1905.
Salbey, zit. nach Sternberg.
v. Salle, Über einen Fall von angeborener abnormer Größe der Extremitäten mit einem an Akromegalie erinnernden Symptomenkomplex. Jahrb. f. Kinderheilk. 75, 540. 1912.
Salomon, H., Gaswechsel bei Morbus Basedowii und Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 24.
Schäfer, E. A., Die Funktionen des Gehirnanhanges. Bern, M. Drechsler, 1911.
Schäfer and Mackenzie, The action of animal extracts on milksecretion. Proc. Roy soc. London. 24, 16. 1911.
Schlesinger, W., Über die Beziehung der Akromegalie zum Diabetes mellitus. Wien. klin. Rundschau 1908, Nr. 15.
Schloffer, Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. Wien. klin. Wochenschr. 1907, 621 u. 1075.
Schönemann, Hypophyse und Thyreoidea. Virchows Arch. 129, 310. 1892.
Schüller, Die Schädelbasis im Röntgenbild. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstr. Ergänz.-Bd. 11.
Schultze, F. und B. Fischer, Zur Lehre von der Akromegalie und Osteoarthropathie hypertrophiante. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, 607. 1912.
Schultze, W., Fall von Akromegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
Schuster, Psychische Störungen bei Hirntumoren. 1902.
Schwoner, Über hereditäre Akromegalie. Zeitschr. klin. Med. Suppl.-Heft 32.
Sokoloff, Ein Fall von Gumma der Hypophysis cerebri. Virchows Arch. 143. 333. 1896.
Sprinzels, Protokoll d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien 7. Juni. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 24.
Sternberg, Die Akromegalie. Nothnagels Handb. VII$_2$, 1897.
Strauß, Diabetes insipidus und Entwickelungshemmung etc. Folia urologica 6, 389. 1912.
Strümpell, Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Hypophyse. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 11, 51. 1897.
Stumme, Akromegalie und Hypophyse. Arch. f. klin. Chir. 87. 1908.
Souza, Leithe, De l'acromégalie. Paris 1890.
Talquist, Zit. nach E. Meyer.
Tamburini, Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1894, 625.
Uthoff, Wachstumsanomalien bei der temporalen Hemianopsie bzw. den Hypophysenaffektionen. Deutsch. med. Wochenschr. 1907, 1563.
Verstraeten, L'acromégalie. Rev. de Méd. 1889, 377 u. 493.
Widal, Roy et Froin, Un cas d'acromégalie. Rev. de méd. 4, 1906. 313.
Zak, E., Über Hypophysentumoren. Wien. klin. Rundschau. 1904, 165.
Zöllner, Tumor der Schädelbasis, ausgehend von der Hypophyse. Arch. f. Psych. 44, 1908.

VII. Kapitel.

Erkrankungen der Epiphyse.

Askanazy, Zit. nach Pappenheimer.
Bailey and Jelliffe, S. E., Tumors of the pineal body. Arch. of int. med. 8, 851. 1911.

Biach, P., und E. Hulles, Über die Beziehungen der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) zum Genitale. Wien. klin. Wochenschr. 1912, 373.
Coats, J., An adenoide sarcoma with cartilage originating in the pinealis gland. Transact. path. soc. London 38, 44. 1887.
Daly, A case of tumor of the pinal gland. Brain 10, 234. 1887.
Exner und Boese, Über experimentelle Exstirpation der Glandula pinealis. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 107, 182. 1910.
Falckson, R., Ein Chondrocystosarkom im dritten Ventrikel. Virchows Arch. 75, 550. 1879.
Foà, C., Hypertrophie des Testicules et de la crête après l'exstirpation de la pinéale chez le coq. Arch. ital. de biolog. 57, 233. 1912.
v. Frankl-Hochwart, Zur Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 37, 1909.
Hart, Ein Fall von Angiosarkoma der Glandula pinealis. Berl. klin. Wochenschr. 1909, 2298.
Heubner, Tumor der Glandula pinealis. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Vereins-Beil. 29.
Kny, Ein Fall von isoliertem Tumor der Zirbeldrüse. Neurol. Zentralbl. 8, 281. 1889.
König, Über ein Pseudosarkom der Zirbeldrüse. Inaug.-Diss. München 1894.
Marburg, O., Die Adipositas cerebralis etc. Deutsche med. Wochenschr. 1908, 2009. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 36, 1909 u. Wien. med. Wochenschr. 1907, 2512.
— Die Epiphyse. Ergebn. d. Neurol. Springer. 1912.
Müller, Zit. bei Marburg.
Neumann, M., Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwülste. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 9, 337. 1901.
Nothnagel, Geschwülste der Vierhügel. Wien. med. Blätter 1888, 162.
Oestreich-Slavyk, Riesenwuchs und Zirbeldrüsengeschwülste. Virchows Arch. 157, 475. 1899; s. auch Heubner, Tumor der Glandula pinealis. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Vereins-Beil. 29.
Ogle, C., Sarcoma of pineal body transactions of path. soc. London 1, 4. 1899.
Pappenheimer, Über Geschwülste des Corpus pineale. Virchows Arch. 200, 122. 1910.
Raymond und Claude, Les tumeurs de la glande pinéale chez l'enfant. Bull. Acad. de méd. 15 Mars 1910.
Weigert, Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge, Teratom der Zirbeldrüse. Virchows Arch. 65, 212. 1875.

VIII. Kapitel.

Nebennieren.

Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. 59, 61 u. 62, 1909.
Adams, A case of precocious development associated with a tumour of the left suprarenal body. Transact. path. soc. London 56. 1905.
Addison, On the effects of disease of the suprarenal bodies. London 1855.
Aichel, O., Zur Kenntnis der Nebennieren. Münch. med. Wochenschr. 1900 u. Anat. Anzeig. 17, 30. 1900.
Alberti, Kasuistik zur Hypertrichosis universalis. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. 9, 339. 1905.
Aldrich, A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland. Amer. Journ. of physiol. 5, 457. 1901.
Apert, Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales et progeria. Bull. soc. péd. Paris Déc. 1910, 501.
— La portion corticale de la capsule surrénale, ses relations physiol. et path. avec le cerveau et les glandes génitales. Presse méd. 28 Oct. 1911, 865.
Arnaud, Les hémorrhagies des capsules surrénales. Arch. gén. de méd. 77, 1. 1900, 5.
Aubertin et Ambard, Lésions des capsules surrenales dans les néphrites avec hypertension. Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 19 Févr. 1904; Sem. méd. 24, 63. 1904.
Baylίß, W. M., und Starling, E. H., Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Ergebn. d. Physiol. (Asher-Spiro) 5, 1906.
Beaujard, E., Les lésions surrénales dans les néphrites. Semain méd. 1907
Bernstein und Falta, Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrin etc. auf den respiratorischen Stoffwechsel. 29. Kongr. f. inn. Med. 1912.

Bernstein, S., Über den Blutzuckergehalt bei Addisonscher Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 40. 1911.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion III. Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 71.
Biedl, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Pflügers Arch. 67, 1897.
— Innere Sekretion. Vorlesungen 1902. Wien 1903. Wien. Klin. Nr. 29, 1903.
— Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg, 1910.
Biedl und Braun, Zur Pathogenese der experimentellen Arteriosklerose. Wien. klin. Wochenschr. 1909. p. 709.
Biedl und Wiesel, Über die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathikus (Zuckerkandl) und der chromaffinen Zellgruppen. Pflügers Arch. 91, 1903.
Bierry et Malloizel, Hypoglycémie après décapsulation. Compt. rend. soc. biol. 65, 232. 1908.
Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren und des Morb. Addisoni. Jena 1908.
Blum, Über Nebennierendiabetes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71, 1901 u. Pflügers Arch. 90, 1902.
Boinet, Troubles nerveux et tremblements observés chez un addisonien à la suite de trop fréquentes injections de capsules surrénales de veau. Compt. rend. soc. biol. 51, 891. 1899.
— De l'addisonisme. Arch. générale de médecine. 13 Sept. 1904.
— La mort dans la maladie bronzée de l'addison. Arch. générale de méd. 1903, 321.
Bortz, Nebennieren und Geschlechtscharaktere. Arch. f. Gynäk. 88, 444.
Bourneville et Bonnaire, Sclérose tubéreuse. Progrès méd. 1881, 667 et 1007.
Bovin, Les tumeurs hypernéphroides primitives des organs génitaux féminins. Nord. med. Arch. p. chirurg. 41, 4. 1909.
Bramwell, Anaemia and somes of the diseases of blood-forming organs and ductless glands. Edinburg 1899.
Braun, Über Adrenalinarteriosklerose. Wien. klin. Wochenschr. 1905 u. Sitzungsber. Akad. Gesellsch. Wien 1907, Nr. 116 u. Med. Klin. 1908. p. 9.
Brodie and Dixon, Contribution to che Physiology of the lungs. Journ. of Physiol. 30, 476. 1904.
Brodnitz, Die Apoplexie der Nebennieren. Münchn. med. Wochenschr. 1910, 1591.
Bröking, E. und Trendelenburg, P., Adrenalinnachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 103, 168. 1911.
Brown-Séquard, Influence heureux de la transfusion du sang normal après l'exstirpation des capsules surrenales chez le cobbaye. Compt. rend. soc. biol. 1893, 448.
Bulloch, W. and Sequeira, G. H., On the relation of the suprarenal capsula to the sexual organs. Transact. path. soe. London 56, 1905.
Carnot and Josserand, Des differences d'action de l'adrènaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. Compt. rend. soc. biol. 54, 1472. 1902.
Carrington, On Cancer in a cirrhotic liver und adrenals wich pigmentation of skin und viscera. Lancet 1885. 251.
Comessatti, Beitrag zum chemischen Nachweis des Adrenalins im Blutserum. Berl. klin. Wochenschr. 1909. p. 356.
O'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blut. Münch. med. Wochenschr. 1911. 1439.
— Über den Adrenalingehalt des Blutes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 67, 195. 1912.
Cooke, W., Philos. transact. 1756.
Crecchio, Ein Fall von Hermaphroditismus. Wien. med. Presse 1866, 761.
Czerny, A., Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Path. 10, 281. 1899.
Dalché, P., Aménorrhoe recente, masculinisme regressif. Bull. mém. soc. méd. Hôp. Paris Mars 1912, 303.
Davidsohn, 13. Tagung d. path. Gesellsch. 1909. 287.
Delille, s. Kapitel Hypophyse.
Dobbertin, Beiträge zur Kasuistik der Geschwülste. Zieglers Beitr. 28. 42. 1900.
Ebstein, Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium des Morbus Addisoni. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 46.
Ehrmann, Die Biologie der Nebennierensysteme. Berl. klin. Wochenschr. 41. 1909.
— Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis

im Blut. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 53, 97. 1905 u. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
Elliot, Journ. of physiol. 1905, Nr. 32.
Elliot F. and Armour, G., Journ. of Path. and Bact. April 1911.
Elsässer, Arbeiten a. d. Gebiet d. path. Anat. u. Bakt. Path.-anat. Inst. Tübingen 5, 45. 1906.
Engelhardt, A., Über einen Fall von Pseudohermaphroditismus femininus mit Karzinom des Uterus. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 12, 729. 1900.
Eppinger, Falta und Rudinger, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion, I. u. II. Zeitschr. f. klin. Med. 66 u. 67.
Eppinger, Über Melanurie. Zeitschr. f. Biol. 28, 181. 1910.
Erb, W. jun., Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 53, 1905.
Esser, Münch. med. Wochenschr. 1908.
Falta, Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30.
Falta und Fleming, Über die Wirkung des Adrenalins und des Pituitrins auf den überlebenden Kaninchenuterus etc. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
Falta und Iveović, Über die Wirkungsweise des Adrenalins bei verschiedener Applikation etc. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 51.
Falta, Newburgh und Nobel, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion, IV. Zeitschr. f. klin. Med. 72, 1911.
Falta und Priestley, Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47.
Fibiger, J., Beiträge zur Kenntnis des weiblichen Scheinzwittertums. Virchows Arch. 181.
Fischer, B., s. Kapitel Hypophyse.
Fischer, B. und Schultze, s. Kapitel Hypophyse.
Flächer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 1908.
Foà, Verhandlungen d. deutsch. patholog. Gesellsch. Aachen 1900.
Fox Calcott, Transact. of the path. soc. of London 36, 460. 1885.
Fränkel, Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowi. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 60, 1909. 395.
Frank, E., Über die Beziehung zwischen Niere, Nebenniere und hohem Blutdruck etc. Berl. klin. Wochenschr. 609. 1911.
Frank und Isaac, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 64, 274. 1911.
Friedmann, E., Zur Kennnis des Adrenalins. Hofmeisters Beitr. 6, 92 und die Konstitution des Adrenalins. ibid. 8, 95.
v. Fürth, Zur Kenntnis der Brenzkatechin ähnlichen Substanz in den Nebennieren. Zeitschr. f. phys. Chem. 1897, 1898, 1900.
Goldzieher und Molnar, Beiträge zur Frage der Adrenalinämie. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 7.
Gautrelet, Compt. rend. soc. biol. 1910. 201 u. 443.
— La choline, son role hypotonseur dans l'organisme etc. Journ. de physiol. et path. gén. 2 Mars 1909.
Gerhardt, Über die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebenniere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 44, 161. 1909.
Gilford, Hastings, The disorders of postnatal growth and development. London, Adlard and Son. 1911.
Glynn, The adrenal cortex its rests and tumours its relation to other ductless glands and especially to sex. Quart. Journ. of med. 5, 157. Jan. 1912.
Goldschwendt, Symptomatologie und Diagnose der Nebennierentumoren. Prag. med. Wochenschr. 1910. Nr. 37 u. 38.
Goldzieher, Beiträge zur Pathologie de Nebennieren. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 22.
— Die Nebennieren. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1911.
Grawitz, P., Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengeweben. Arch. f. klin. Chir. 30, 1884.
Guieyesse, La Capsule surrénale du cobaye. Journ. de l'anatom. et de la physiol. 37, 312, 435. 1901.
Guignon et Bijou, Déviation du type sexuelle chez une jeune fille etc. Bull. de soc. paed. de Paris. Mars 1906, 120.
Guthrie, L., et Emery, W. d'Este, Clin. soc. trans. 40, 175.
v. Haberer und Stoerk, Beitrag zur Marksekretion der Nebenniere. Wien. klin. Wochenschr. 1908, 305 u. 338.

Halle, W. L., Über die Bildung des Adrenalin im Organismus. Hofmeisters Beitr. 8, 276.
Hedinger, Über familiäres Vorkommen plötzlicher Todesfälle bedingt durch Status lymphaticus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 86, 248. 1905.
— Über Beziehungen zwischen Status lymph. und Morb. Add. Deutsche path. Gesellsch. Dresden 1907.
Hegar, Abnorme Behaarung und Uterusduplex. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. 1, 111. 1898.
Heller, Über Hautveränderungen beim Diabète bronzé. Deutsche med. Wochenschr. 1907, 1216.
Henschen, Über Struma suprarenalis cystica haemorrhagica. Beitr. z. klin. Chir. 49, 217. 1906.
Hepner, Zit. nach Glynn.
Huldgren und Andersson, Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Skand. Arch. f. Physiol. 9, 73.
Jacoby, Über das Aldehyde oxydierende Ferment der Leber und Nebenniere. Zeitschrift f. physiol. Chem. 30, 135.
Jäger, A., Die Entstehung des Melaninfarbstoffes. Virchows Arch. 198, 62. 1909.
Janowsky, Zit. bei Bittorf.
John, Klinische Erfahrungen über intravenöse Suprarenininjektionen bei schweren Herz- und Gefäßkollapsen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 24.
Jonescu, Notiz über eine besondere Affinität der Nierengefäße zum Adrenalin. Wien. klin. Wochenschr. 1908.
Josué, Athérom. expérim. etc. Comp. rend. soc. biol. 55, 1374. 1903.
Jürgens, Demonstration in der Berl. med. Gesellsch. Berl. klin. Wochenschr. 1885, 222.
v. Kahlden, Addisonsche Krankheit und Funktion der Nebenniere. Zentralbl. f. allg. Path. 1896. 7. 464.
Kahn, F., Thymushyperplasie bei Morbus Addisoni. Virchows Arch. 200. 1910.
v. Karakascheff, Beitr. z. path. Anat. d. Nebennieren usw. Zieglers Beitr. 36, 401. 1904 u. 39, 373. 1906.
Kawashima, K., Über einen Fall von Hautfibromen mit Nebennierengeschwülsten (Morb. Recklinghausen). Virchows Arch. 203, 66. 1911.
Königstein, H., Über die Beziehung gesteigerter Pigmentbildung zu den Nebennieren. Wien. klin. Wochenschr. 1910, 17.
Kohn, Das chromaffine Gewebe. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 12. 254. 1903.
Küster, H., Über Gliome der Nebennieren. Virchows Arch. 180. 117. 1904.
Kyrle, Verhandlungen d. physiol. u. morph. Gesellsch. Wien 5, 4. 1909.
Laignel-Lavastine, La melanodermie chez les tuberculeux. Arch. gén. de méd. 2, 2497. 1903.
Langendorff, Über die Innervation der Koronargefäße. Zentralbl. f. Physiol. 1907, 551.
Langley, J. N., Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of Phys. 27, 237—256. 1901 and 1902.
Launois, Pinard et Gallais, Syndrômes adiposo-génitale avec hypertrichose troubles nerveux et mentaux d'origine surrénale. Gaz. des Hôp. 1911, Nr. 43.
Läwen, A., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 51, 415. 1904.
Lewin, Über Morbus Addisoni. Charité-Annalen 1892.
Lichtwitz, Über einen Fall von Sklerodermie und Morbus Addisonii usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94, 1908.
Linser, P., Über die Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum, besonders Riesenwuchs. Beitr. z. klin. Chir. 37, 282. 1903.
Lohmann, A., Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. Pflügers Arch. 118, 215. 1907.
— Über die antagonistischen Wirkungen der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen usw. Pflügers Arch. 122, 1908.
Manasse, Über die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Virchows Arch. 135, 263. 1894.
Marchand, Beiträge zur norm. u. path. Anat. d. Gland. carot. u. der Nebennieren. Festschr. f. Virchow 1891, 557.
Martineau, Zit. nach Bittorf.
Magnus-Levy, Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführungsgang in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechs. 2. Aufl. 1907, 352.

Mayer, A., Sur le mode d'action de la piqûre diabétique. Compt. rend. soc. biol. 1906, 1123.
Meirowsky, Zit. bei Königstein.
Meixner, Zur Frage des Hermaphroditismus verus. Zeitschr. f. Heilk. 26, 318. 1905.
Merckel, Krankheiten der Nebennieren. Ziemssens Handb. VIII, 2, 281—314. 1875.
Metzger, L., Zur Kenntnis der wirksamen Substanzen in den Nebennieren. Inaug.-Diss. Würzburg 1897.
— Zur Frage vom Nebennierendiabetes. Münch. med. Wochenschr. 1902.
Mönckeberg, Die Tumoren der Glandula carotica. Zieglers Beitr. 38, 1905.
Mohr, R., Über einen Nebennierentumor der rechten Niere mit gleichzeitigen hyperplastischen akzessorischen Nebennieren im Schwanz des Pankreas. Zieglers Beitr. 47, 202. 1910.
Münzer, E., Zur Lehre von den vaskulären Hypotonien. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38.
Neu, M., Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Arch. f. Gyn. 85, 617. 1908.
— Experimentelles zur Anwendung des Suprarenins in der Geburtshilfe. Gynäk. Rundsch. 1907, 507.
— Verwendbarkeit des Suprarenins in der geburtshilflichen Therapie. Ther. d. Gegenw. 1907.
Neubauer, E., Über das Schicksal der Milchsäure bei normalen und phosphorvergifteten Tieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61, 387. 1909.
— Über die Wirkung antiglykosurischer Mittel und über Leberglykosurie. Biochem. Zeitschr. 43, 335. 1912.
— Über Hyperglykämie bei Hochdrucknephritis und die Beziehungen zwischen Glykämie und Glykosurie beim Diabetes mellitus. Biochem. Zeitschr. 25, 284. 1910.
Neubauer, E., und E. Porges, Über Nebenniereninsuffizienz bei Phosphorvergiftung. Biochem. Zeitschr. 32, 290. 1911.
Neuberg, Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virchows Arch. 192, 514. 1908.
v. Neugebauer, Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1906, 688.
Neurath, Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909, Nr. 4.
v. Neusser, Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. Braumüller 1911, 4. Heft.
— Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels Handb. 1899.
v. Neusser und Wiesel, Die Erkrankungen der Nebennieren. A. Hölder 1910.
Oesterreich, Operative Heilung eines Falles von Morbus Addisoni. Zeitschr. f. klin. Med. 31, 123. 1897.
Ogston, Ein Beitrag zur Kasuistik abnormer geschlechtlicher Entwickelung. Österreichisches Jahrb. f. Pädiatrie. Wien. 1, 180. 1872.
Oppenheim et Loeper, Insuffisance surrénale chronique expérimentale etc. Compt. rend. soc. biol. 1903, 330.
Orth, Arbeiten a. d. path. Inst. Göttingen. Berlin 1893, 75.
Pauli, Berichte d. chem. Gesellsch. 1909, 42.
Pellizzi, Studi clinichi ed anatomo-patologichi sull'idioza. Annal. di fren. 1900 e 1901.
Pilliet, Bull. de la société anatom. 1888, 416. 1889, 199.
Pollack, L., Untersuchungen bei Morbus Addisoni. Wien. med. Wochenschr. 1910.
Porges, O., Über Hypoglykämie bei Morbus Addisoni usw. Zeitschr. f. klin. Med. 1909, Nr. 69. 341.
v. Recklinghausen, Deutsche med. Wochenschr. 1890. 1110.
Richards, Guys Hosp. Report 59, 217.
Ritsche, Zit. bei Bulloch u. Sequeira.
Roloff, Ein Fall von Morbus Addisoni mit atrophischen Nebennieren. Zieglers Beitr. 9, 329. 1891.
Santi, Ipernefrome del rene e dell'ovario. Atti della soc. ital. d' ostetrici 1906 e 1907, 478.
Schilder, P., Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems. Frankf. Zeitschr. f. Path. 3, 1909.
Schlayer, Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blut bei chronischer Nephritis. Deutsche med. Wochenschr. 1907. 1897 und Zur Frage der drucksteigernden Substanzen im Blut bei Nephritis. Münch. med. Wochenschr. 1908, 2604.

Schmorl, Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren. Beiträge zur path. Anat. u. allg. Pathol. 9, 523. 1891.
Schultze, Über die Melanoplaquie der Mundschleimhaut etc. Deutsche med. Wochenschr. 1898, 46.
Schur und Wiesel, Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von Nephritikern auf das Froschauge. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 23 u. 27.
Schwarz, O., Über einige Ausfallserscheinungen nach Exstirpation beider Nebennieren. Wien. klin. Wochenschr. 1909.
Schwyzer, Zur Ätiologie des Morbus Addisoni. New York med. Wochenschr. Nr. 10, 1, 1898.
Simmonds, Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addisoni. Virchows Arch. 172, 480. 1903.
Soullier, A., Sur les premiers states du développement de la capsule surrénale chez quelques mammifères. Compt. rend. de la soc. des Anat. de Montpellier, 4, 1902.
Stangl, Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1902.
Stoerk, Zur Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste. Zieglers Beitr. 43, 393. 1908.
Stolz, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1904. 4149.
Straub, H., Akuter Morbus Addisoni usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97, 1909.
Strehl und Weiß, Beitr. z. Physiol. d. Nebenniere. Pflügers Arch. 86, 107. 1901.
Suzuki, Chromaffiner Tumor des Nebennierenmarkes. Berl. klin. Wochenschr. 1908.
Takamine, J., The Isolation of the active principe of the suprarenal gland. Journ. of physiol. 29. 1901.
Tilesius, Voigts Magazin 1803.
Thumim, Geschlechtscharaktere und Nebennierenrinde in Korrelation. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 3.
Trendelenburg, P., Bestimmungen des Adrenalingehaltes im normalen Blut etc. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 63, 161. 1910.
Ulrich, Anatomische Untersuchungen über ganz und partiell verlagerte und akzessorische Nebennieren etc. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
Vaquez, Sem. méd. 24, 45. 1904, ibid. 25, 369. 1905.
Variot et Pironneau, Nanisme avec dystrophie osseuse et cutanée speciales etc. Bull. de la soc. de Pédiat. de Paris. June 1910, 307 et La clinique infantile 8, 705. 1910.
Vollbracht, Zit. nach v. Neusser und Wiesel.
Vonwiller, Grawitzsche Nebennierengeschwulst des Ovariums. Zieglers Beitr. 50, 161. 1911.
Watermann und Smit, Nebenniere und Sympathikus. Pflügers Arch. 124. 198. 1908.
Weichselbaum, Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchows Arch. 75, 554. 1881.
Westphal, Fr., Die klinische Diagnose der Grawitztumoren. Inaug.-Diss. München 1910.
Wiesel, J., Über die akzessorischen Nebennieren am Nebenhoden des Menschen etc. Sitzungsber. d. math.-naturwiss. Klasse d. k. Akad. d. Wissensch. Wien 108, 1898.
— Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1904, Nr. 3. 144.
— Zur pathologischen Anatomie der Addisonschen Krankheit. Zeitschr. f. Heilk. 24, 1903.
— Bemerkungen zu der Arbeit H. Küsters über Gliome der Nebennieren. Virchows Arch. 180, 553. 1905.
— Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virchows Arch. 176. 1904.
— Hemicephalie. Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. Wien 1907. 144.
Winkler, Die Gewächse der Nebenniere. Fischer, Jena 1909.
Wolf, Ch. G. H., und H. C. Thacher, Protein metabolism in Addisons disease. Arch. of. int. med. June 1909.
Wooley, Adrenal tumours. Amer. Journ. of med. science 1903, 33.
Zanfrognini, Eine neue kolorimetrische Methode zur Adrenalinbestimmung. Deutsch. med. Wochenschr. 1909.
Zander, Über funktionelle und kinetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen, speziell zum Großhirn. Zieglers Beitr. 7, 439. 1890.
Ziegler, K., Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myel. Leukämie. Jena 1906.
Zehbe, Untersuchungen über Nierengeschwülste. Virchows Arch. 201. 150.

Zuckerkandl, Die Nebenorgane des Sympathikus im Retroperitonealraum des Menschen. Verhandl. d. anat. Gesellsch. 15. Versamml. in Bonn 1901, 96.
Zültzer, G., Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berl. klin. Wochenschr. 1901, 28.

IX. Kapitel.

Status lymphaticus und Status hypoplasticus.

Bartel, J., Über die hypoplastische Konstitution usw. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38 u. 1908, Nr. 22.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. III. Über Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. 71.
Borchardt, Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912.
Eppinger und Heß, Die Vagotonie. Sammlung klin. Abhandlungen von v. Noorden, 1910, Heft 9. u. 10.
Falta, W., Die Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Mohr-Staehelinsches Handb. d. inn. Med. 4, 1912.
Hedinger, Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisoni. Deutsch. path. Gesellsch. Dresden 1907.
Herrmann und Kyrle, Verhandl. d. phys. u. morph. Gesellsch. Wien 5, 4, 1909.
Kolisko, Über plötzlichen Tod aus natürlichen Ursachen. Handb. d. ärztlichen Sachverständigentätigkeit 2, 1906.
Kundrat, H., Über Vegetationsstörungen. Wien. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 28.
Münzer, Zur Lehre von den vaskulären Hypotonien. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 38.
v. Neusser, Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. Braumüller, 1911, 4. Heft.
Paltauf, A., Über die Beziehung des Thymus zum plötzlichen Tod. Wien. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 46 u. 1890, Nr. 9.
v. Sury, Über die fraglichen Beziehungen der sog. Mors thymica zu den plötzlichen Todesfällen usw. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 36, 3. T., 36. 88 1906.
Wiesel, s. Kapitel Nebenniere.
Wiesner, Verhandlungen der morph. u. physiol. Gesellsch. Wien. 4. Mai 1909.

X. Kapitel.

Keimdrüsen.

Achard et Demanche, Un cas d'atrophie testiculaire. Soc. hôp. méd. de Paris 21 Déc. 1906.
Adler, L., Versuche mit Mamminum Poehl. Münch. med. Wochenschr. 1912.13.
Alterthum, Die Folgezustände der Kastration und die sekundären Geschlechtscharaktere. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 1899.
Ancel et Bouin, Sur les cell. interstitielles du testicule des mammifères et leur signification. Rév. biol. Nancy, 10 Nov. 1903. Compt. rend. soc. biol. 1903. 1397, ibid. 1683.
Apert, E., Obésité, état eunuchoïde etc. Bull. soc. pédiat. Paris 3, 108., 1901.
Babonneix et Paisseau, s. Kapitel Hypophyse.
Becker, Über das Knochensystem eines Kastraten. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1899.
Belfield, A case of retrograde puberty impotence and diabetes insipidus relieved by suprarenal cortex. Journ. of the amer. med. assoc. 55, 215. July 10. 1910.
Bellinzona und Tritondani, Ref. Jahresber. Ophthalm. 1904, 406.
Bernhardt, Demonstration in der Berl. Gesellsch. f. Psych. Sitz. v. 11. März 1901. Arch. f. Psychiatrie 36, 914.
Bertelli, Falta und Schweeger, Über Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. 71.
Biedl, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg 1910.
Biedl und Königstein, Untersuchungen über das Brustdrüsenhormon in der Gravidität. Zeitschr. f. exp. Path. 8, 358. 1910.
Bihler, Über das Verhalten des Blutdruckes bei Chlorotischen. Arch. f. klin. Med. 52, 281. 1894.
Birch-Hirschfeld, Kongr. f. innere Med. 1892, 28.
Blumenthal, Ergebnis der Bluntuntersuchung in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 11, 3, 414. 1907.

Bondi, S., Osteomalacie mit Struma und latenter Tetanie. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. inn. Med. in Wien 1908 und Osteomalacie beim Manne. ibid. 1910.
Bossi, Die Nebennieren und die Osteomalacie. Arch. f. Gyn. 83, 505; Nebennieren und Osteomalacie. Zentralbl. f. Gyn. 1907, Nr. 3 u. 6.
Breuer, R., und Seiller, R. v., Über den Einfluß der Kastration auf den Blutbefund weiblicher Tiere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50, 1903.
Brens und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. Wien 1900.
Brown-Séquard, Exposé des effets produits chez l'homme par les injections sous-cutanées. Paris Masson 1890. Arch. de physiol. norm. 1889, 1890, 1891.
Bucura, Über die Bedeutung der Eierstöcke. Volkmanns Vortr. Neue Folge 513/514.
Bunge, Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chemie. Leipzig 1889, 85.
Byrom Bramwell, Chlorosis in a male. Clinic study. April 5. 1907.
Capellani, Ann. di ostetr. et Gineeol. 2, Nr. 8.
Chareot, Sem. méd. Mars 1891.
Charrin, Zit. nach v. Noorden u. v. Jagič.
Chatin, Du chloro-brightisme. Paris 1894. Baillière et fils.
Chrobak, Über Einverleibung von Eierstockgeweben. Zentralbl. f. Gyn. 20, 1896.
Claude et Gougerot, Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. Journ. de phys. et path. gen. 1908, 469 et 505.
Coffin et Lereboullet, Atrophie testieulaire consécutive à une orchite surlienne. Gaz. hébd. de méd. et chir. 1877.
Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine etc. Thèse de Lausanne 1898. Zieglers Beitr. 23, 1898.
Cordier et Franeillon, Un cas d'infantilisme de type reversif avec syndrômes pluriglandulaires. Lyon méd. 1 Janv. 1911.
Cordier et Rebattu, L'infantilisme régressif ou tardif. Nouv. Iconogr. Salpét. 1911, 405.
Cramer, Ovarium und Osteomalacie. Münch. med. Wochenschr. 1909, 758 und Zur Physiologie der Milchsekretion. ibid. 1521.
Cristofoletti, Zur Pathogenese der Osteomalazie. Gyn. Rundsch. 5, 1911.
Dalehè, Dystrophie orchidienne. Soe. méd. hôp. de Paris. 7 Juin. 1901, 23 Mai 1902.
Davis, Zit. naeh Schlichter. Wien. klin. Wochensehr. 1889, 979.
Delbet, Zit. naeh Halban.
Döderlein, Über Röntgentherapie. Müneh. med. Wochensehr. 17, 929. 1911.
Dubnikoff, Klinische Untersuchung über Eisenwirkung und larvierte Chlorose. Dissert. Bern 1908.
Duekworth, W. L. H., Notes on the anatomy of an eunuchoid man. Journ. of Anat. and Physiol. 41, 1907.
Duprè, Thèse de Paris 1904/05.
Duval, R., De la séeretion de la mammaire nonpuérperale. Thèse de Paris 1881.
Engländer, B., Adrenalin bei Knochenerweichung. Zentralbl. f. Gyn. 1909, Nr. 13.
Eppinger, Sella turcica bei Hypoplasie der Genitalien. Ges. f. inn. Med. Wien. Sitz. 27. Jan. 1910.
Erdheim, Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalazie. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissenseh. Wien. 116, 311. 1907. Abt. 3.
Erdheim und Stumme, Schwangersehaftsveränderung der Hypophyse. Münch. med. Woehensehr. 1908, 1202 u. Zieglers Beitr. 46, 1909.
Etienne, Jeandelize et Richon, Malformations organiques multiples chez un castrat naturel. Compt. rend. soc. biol. 62, 1907.
Falk und Hesky, Über Ammoniak-Amminosäuren- und Peptidstickstoff im Harn Gravider. Zeitschr. f. klin. Med. 71, 261. 1910.
Falta, W., Späteunuchoidismus etc. Berl. klin. Woehenschr. No. 30 u. 31. 1912 und Die Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. Mohr-Staehelinsches Handb. d. inn. Med. IV. 1912.
Falta und Freund, Über die Behandlung innerer Krankheiten mit Radiumemanation. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 14.
Fehling, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. Halle 1888. Freiburg 1889, interner Kongr. 1890.
— Die Form des Beckens beim Fötus und Neugeborenen. Arch. f. Gyn. 10.
— Über Wesen und Behandlung der Osteomalazie. Arch. f. Gyn. 28. 1890 u. 29, 1891.
Ferrari, Sulla clorosi masc. della pubertà. Giorn. intern. di sc. med. 1908, 263.
Fichera, Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. Arch. ital. de Biol. 43, 405. 1905.
Foà, C., Su fattori che determinano la funzione della ghiandola mammaria. Arch. di Fisiol. 5, 1909.

Foges, Zur Hodentransplantation bei Hähnen. Zentralbl. f. Physiol. 1898.
Formanolli, Sur la chlorose masc. Gazz. med. ital. 1905.
Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 2. 1911.
Freund, H., Die Beziehung der weiblichen Geschlechtsorgane etc. Ergebn. d. Path. Lubarsch-Ostertag 3, 1896.
Gall, Zit. nach Möbius.
Gaillard, Zit. bei Cordier et Rebattu.
Gallavardin et Rebattu, Lyon. méd. 30 Janv. 1910.
Gandy, Soc. méd. des hôp. Paris 7. Déc. 1906, 1226, 17. Mai 1907 et Juin 1911.
Gauthier, Ein Fall von Milchsekretion aus den Brüsten an Stelle der Menstruation bei einem jungen Mädchen. Zentralbl. f. Gyn. 1904, 127. Ref.
Geinitz, Zit. bei Kußmaul.
Giudiceandrea, Traitement de la chlorose etc. Semaine méd. 1901, Nr. 3.
Giudiceandrea, Archangeli et Bastianelli, Über die Veränderungen der Schilddrüsen bei Chlorosis. Ref. Fol. haematol. 2, 581.
Gläveeke, Körperliche und geistige Veränderungen im weiblichen Körper nach künstlichem Verlust der Ovarien und des Uterus. Arch. f. Gyn. 35.
Glynn, s. Nebennieren.
Godard, Egypte et Palestine. Paris 1867. Zit. bei Pelikan.
Goodman, The cyclical theory of menstruation. Amer. Journ. of obstetr. 9, 1878.
Gougerot, Brisseaud et Gy, Insuffisance endocrinienne thyroïdo-testiculaire. Revue neurol. 2, 1908. Nouv. Iconogr. de la salp. 24, 449. 1911.
Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. IV. Aufl. 1911. Verl. Thieme, Leipzig.
Griffith, The condition of testes and prostata gland in eunuchoid persons. Journ. of anat. 28, 1894.
Grigoriu, M. Christea, Beitrag zur Milchsekretion. Gyn. Rundsch. 4. Jahrg. Nr. 20, 740.
Groag, P., Untersuchungen über Chlorose. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 30.
Guggenheimer, Über Eunuchoide etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 107, 518. 1912.
Guiyesse, s. Nebenniere.
Haberer, v., und Stoerk, s. Nebennieren.
Halban, J., Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Arch. f. Gyn. 70, 205. 1903.
— Über den Einfluß des Ovariums auf die Entwicklung des Genitales. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 12, 1900, 498.
— Protokoll d. Gesellsch. d. Ärzte. Wien. klin. Wochenschr. 21, 1910.
— Die innere Sekretion von Ovarium und Plazenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse. Arch. f. Gyn. 75, 1905.
— Zur Lehre von der Menstruation etc. Zentralbl. f. Gyn. 35, 46. 1911.
Haller, A. v., Elementa physiologica 8, 116. 1766.
Halliday, Crom, Über einen Fall von Überpflanzung des Ovariums mit nachfolgender Schwangerschaft und Geburt eines lebenden Kindes. Frage: Wer ist die Mutter? Edinbourgh obstetr. soc. 1905/06. (Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1906.)
Hammond, Amer. Journ. of neurol. and Psych. 1882.
Hanau, Über Knochenveränderungen in der Schwangerschaft. Fortschr. d. Med. 7, 1892.
Handmann, Schilddrüsenveränderungen und Hämoglobingehalt des Blutes bei Chlorose. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22.
Hastings Gilford, s. Pluriglanduläre Erkrankungen.
Hayem, A propos du traitement de la chlorose. Sem. méd. 1895, 179.
— De la mort subite au cours de la chlorose. Sem. méd. 1896, 116.
Hegar, Die Kastration der Frauen. Volkmanns Samml. Nr. 136—138, 1878. Der Geschlechtstrieb. Stuttgart 1894.
— Zur abnormen Behaarung. Beitr. zu Geb. u. Gyn. 4, 1901.
— Korrelation der Keimdrüsen und Geschlechtsbestimmung. Ibid. 7, 201. 1903.
Heidenhain, Hermanns Handb. d. Physiol. 5, 1883.
Heyn, Pseudohermaphroditismus masculinis completus. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 65, 642. 1910.
Hildebrandt, Zur Lehre von der Milchbildung. Hofmeisters Beitr. 5, 463. 1904.
Howitz, Zit. bei Pick.
Hudovernig, Un cas de Gigantisme précoce. Etude complémentaire 1906. Nouv. Jconogr. Salp. 3, 1903.
Hudovernig et Popovicz, Gigantisme précoce avec développement précoce des organes génitaux. Nouv. iconogr. Salpetr. 3, 1903.
Hutinel, Pseudochlorose der Säuglinge. Allg. Wien. med. Zeitung 1908, 408 u. 418. Übersetzt aus Le monde méd. 1908, Nr. 25.

Immermann, Krankheiten des Blutes. v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. 13, Abt. II, 275—349. 1879.
Jacobi, M., The question of rest for women during menstruation. The Boylsten prise essay of Havard univ. f. 1876. London 1879.
Jacobs, Eierstocktherapie. Policlinique 1896.
Jentzer und Beuttner, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kastrationsatrophie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 42, 1900.
Josefson und Lundquist, Abnormes Längenwachstum etc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 39, 1910.
Kehrer, F. A., Über gewisse synchrone Nervenerscheinungen und zyklische Vorgänge in den Genitalien und anderen Organen. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 4, 228. 1901.
Kisch, Über Feminismus männlicher lipomatöser Individuen. Wien. med. Wochenschr. 1905, 366.
Klein, Ein Fall von Pubertas praecox. Deutsche med. Wochenschr. 1899, 47.
Kleinhans und Schenk, Experimentelles zur Frage nach der Funktion des Corpus luteum. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 66, 283.
Knauer, Die Ovarientransplantation. Arch. f. Gyn. 60, 322. 1900.
Koeppen, Zit. bei v. Recklinghausen.
Kolisko, Zit. bei Tandler u. Grosz.
Kon Jutaka, Hypophysenstudien. Zieglers Beitr. 44, 1908.
Kottmann, Über innere Sekretion und Autolyse mit spezieller Berücksichtigung der Eiweiß-Autolyse und klinische Fragen über Basedow, Myxödem, Chlorose etc. Korrespondenzbl. d. Schweiz. Ärzte 1910, Nr. 34.
Krafft-Ebing, Psychosis menstrualis. Enke, Stuttgart 1902.
Kußmaul, Über geschlechtliche Frühreife. Würzburger med. Zeitschr. 3, 1862.
Laache, Die Anämie. Christiania 1883, 785.
Landau, M., Zur Behandlung der Beschwerden der natürlichen und anticipierten Klimax mit Eierstocksubstanz. Berl. klin. Wochenschr. 1896, 557.
— Zit. bei Pick.
Larrey, Mém. de chir. mil. et camp. 2, 1812.
Launois et Moulon, Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. Compt. rend. soc. biol. Paris 1903, 448.
Launois et Roy, Des relations qui existent entre l'état des glandes génitales males et le développement du squelette. Arch. gén. de méd. 1903, 186.
Latzko, Gesellsch. d. Ärzte Wien. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 17.
— Wien. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 28 u. 29, 1907, Nr. 8.
Leersum, van, Über die Ausscheidung von Aminosäuren während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Biochem. Zeitschr. 11, 121. 1908.
Lemos Magelhaes, Infantilisme et dégénér. psych. Nouv. iconogr. de la Salp. 19. 50, 1906,
Leopold et Mironow, Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. Arch. f. Gyn. 45, 506. 1894.
Löhlein, Erfahrungen über den Wert der Kastration bei Osteomalazie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 29, 1894.
Löwy und Richter, Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zentralbl. f. Physiol. 1902.
Lordet, Allongement des membres inf. chez un eunuque. Arch. d'anthrop. criminelle. Lyon 1896. Soc. de méd. de Lyon. 16 Mars 1896.
Lüthje, Über Kastration und ihre Folgen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 48, 184. 1902.
Mainzer, Die doppelseitige Ovariotomie bei Schwangeren. Münch. med. Wochenschr. 1895, 1117.
Mandl und Bürger, Die biologische Bedeutung der Eierstöcke nach Entfernung der Gebärmutter. Leipzig u. Wien 1907.
Marie, A., Eunuchisme et érotisme. Nouv. iconogr. Salp. 19, 472. 1906.
Martin, Gaz. hebd. 1877.
Matthes, Über die Einwirkung des Oophorins auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1903.
Meige, Henry, L'infantilisme, le féminisme et les hermaphrodites antiques. L'antropologie 1895.
Merletti und Angeli, Die Nebennierentherapie der puerperalen Osteomalazie. Klin. therap. Wochenschr. 1907, Nr. 42.
Möbius, zit. bei Bab. Volkmanns Samml. klin. Vortr. N. F. Nr. 538.
— Über die Wirkungen der Kastration. Halle 1906.

Monari, La clorosi. Modena 1900.
Morawitz, Untersuchungen über Chlorose. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
Müller, Fr. v., 24. Kongr. f. innere Med. 1906. Diskussionsbemerkung.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908, 230—251.
Neu, Med. Klin. 1910, Nr. 46, 1813 u. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48, 2533.
Neubauer und Novak, Zur Frage der Adrenalinämie und des Blutzuckers in der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 49, 1911.
Neugebauer, Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908.
Neumann und Herrmann, Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 12.
Neumann und Vaß, Über den Einfluß der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 15.
Neurath, Vorzeitige Geschlechtsentwicklung (Menstruatio praecox). Wien. med. Wochenschr. 1909.
— Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 4, 1909.
— Über Fettkinder etc. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 2.
Neusser, v., Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Wien. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3 u. 4.
— Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien 1911.
Noorden, v., Die Fettsucht. Hölder, Wien u. Leipzig 1910.
Noorden, v., und v. Jagič, Die Bleichsucht. Hölder, Wien u. Leipzig 1912.
Novak, Die Bedeutung des weiblichen Genitales für den Gesamtorganismus etc. Nothnagel. Suppl.-Bd. 1912.
Novak und Jetter, Beitrag zur Kenntnis der puerperalen Bradykardie. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1910.
Oerum, Quantitative Blutuntersuchungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92, 356. 1908.
Ott, Gesetz der Periodizität physiologischer Funktionen im weiblichen Organismus. Zentralbl. f. Gyn. 1890, Beil. S. 31.
Otten, M., Zur Klinik der Chlorose. Jahrb. d. Hamburgischen Staatskrankenanst. 10, 1905.
Pál, Über das Vorkommen mydriatisch wirkender Substanzen im Harne. Deutsche med. Wochenschr. 1907. 1735.
Pankow, Die Ursachen der Uterusblutungen. Münch. med. Wochenschr. 52, 1909.
Parhon et Mihailesco, Sur un cas d'infantilisme dysth. et dysorch. Journ. de Neurol. 14, 210. 1908.
Pelikan, Gerichtlich-medizinische Untersuchungen über das Skopzentum in Rußland. Übersetzt von Ivanico. Gießen 1876.
Pellizzi, G. B., La sindrome epifisaria „macrogenitosomia precoce". Rivist. ital. di neuropatologia 3, 1910.
Peritz, Über Eunuchoide. Neurol. Zentralbl. 1910, 1286.
Pfister, Die Wirkung der Kastration. Arch. f. Gynäk. 56, 583. 1898.
Pflüger, E., Über die Bedeutung und Ursache der Menstruation. Unters. aus dem physiol. Lab. Bonn 1865.
Pick, Über Neubildungen am Genitale bei Zwittern. Arch. f. Gyn. 76, 191. 1905.
Pirsche, De l'influence de la castration sur le développement du squelette. Paris 1902.
Pittard, La castration chez l'homme. Compt. rend. de l'acad. des scienc. 1903.
Plesch, Hämodynamische Studien. Berlin, Hirschwald 1909.
Ploß, s. Neurath.
Pommer, G., Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis etc. F. C. W. Vogel. Leipzig 1885.
Porges und Novak, Über die Ursache der Azetonurie bei Schwangeren. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 39.
Pregl, Zwei weitere ergographische Versuche über die Wirkung orchitischen Extraktes. Pflügers Arch. 62, 1896.
Rabuteau, De l'influence de la menstruation sur la nutrition. Gaz. hebd. 1870. Malys Jahresber. 1, 291. 1871.
Ravano, Über die Frage nach der Tätigkeit des Eierstocks in der Schwangerschaft. Arch. f. Gyn. 83, 587. 1907.
Rebaudi, Atti soc. ital. d'obstetr. e gin. 15. Zit. nach Hofbauer, Arch. f. Gyn. 93, 405.
Recklinghausen, v., Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena 1910.

Recklinghausen, v., Festschrift f. Virchow 1891.
Regis, zit. nach Novak.
Reinl, Die Wellenbewegung der Lebensprozesse des Weibes. Volkmanns Samml. 1900, 243.
— Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes in den letzten Monaten der Gravidität. Beitr. f. Gyn. u. Geb. Stuttgart.
Reuß, v., Sehnervenleiden infolge von Gravidität. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 31. 1116.
Redlich. Ein Fall von Gigantismus inf. Wien. klin. Rundschau 1896.
Reinhardt, Adrenalin und Osteomalazie. Zentralbl. f. Gyn. 1907, Nr. 52.
Rethers, Th., Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissert. Berlin 1891, 8.
Ribbert, Über Veränderungen transplantierten Gewebes. Arch. f. Entw.-Mech. 6, 131. 1897.
— Über Transplantation von Ovarien, Hoden und Mamma. 7, ibid. 1898.
Riedel. Menstruatio praecox und Ovarialsarkom. Wien. klin. Wochenschr. 1904. 942,
Rieder, Zit. nach v. Noorden und v. Jagić.
Riedinger, J., Über Folgen des Verlustes beider Hoden am Ende der Wachstumsperiode. Zeitschr. f. orthop. Chir. 25.
Rieger, C., Die Kastration. Gust. Fischer, Jena 1900.
Rist et Guillemont, De l'oligosidérémie des jeunes enfants et de ses rapports avec la chlorose des jeunes filles. Sem. méd. 1906, 547.
Roberts, Zit. bei Bischoff. Beweis der von der Begattung unabhängigen periodischen Reifung und Loslösung der Eier etc. Gießen 1844, 40.
— Zit. nach Möbius.
Romberg, Bemerkungen über Chlorose und ihre Behandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 25.
Sacchi, E., Di un caso di gigantismo infantile etc. Rivist. speriment. di frenetria 21, 1895.
Sainton, Paul, Un cas d'eunuchoidisme familial. Nov. iconogr. Salpetr. 15, 1902.
Sainton et Dupré. Les charactères cliniques de l'insuffisance testiculaire. Thèse de Paris 1904/05.
Salen, E., Ein Fall von Hermaphroditismus verus unilateralis. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1899, 241.
Salomon und Saxl, Beiträge zur Karzinomforschung. 1910, Heft 2.
Scanzoni, Schmidts Jahrb. 39, 1853.
Schauta, Die Pygopagenschwestern Blazek. Gyn. Rundsch. 1910. 437.
Schmidt, B., Referat über Rachitis und Osteomalazie. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1909. 15.—17. April.
Seiler, F., Über larvierte Chlorose. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1909, Nr. 17.
Seitz, Die Follikelatresie während der Schwangerschaft, insbesondere die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca-interna-Zellen und ihre Beziehung zur Corpusluteumbildung. Arch. f. Gyn. 77, 203, 1905.
Sellheim, Kastration und Knochenwachstum. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 2, 1899.
— Kastration und sekundäre Geschlechtscharaktere. Beitr. z. Geb. u. Gyn. 5, 409. 1901.
Siegert, Die Ätiologie der Rachitis auf Grund neuerer Untersuchungen. Münch. med. Wochenschr. 1905, 622.
Simon, Hermaphroditismus verus. Virch. Arch. 172, 1903.
Simonds, Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Hoden. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahl. 14. 1909/10.
Slocum, Zit. nach Halban. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 1.
Smith, A discussion on the blood in disease. Transact. of the path. soc. London 2, 311. 1900.
Starling und Lane Claypon. Hormon der Brustdrüse. Proc. of the Roy. Soc. of London 77, 1905.
— Zit. bei Baylíß und Starling. Ergebn. der Physiol. 5. 664. 1906.
Steinach, Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägtem weiblichem Geschlechtscharakter und weiblicher Psyche etc. Pflügers Arch. 144, 71. 1912.
— Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen etc. Zentralbl. f. Physiol. 24. 551. 1910.
Stieda, A., Über einen im jugendlichen Alter Kastrierten. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
Stocker, Zit. bei Ploß.

Stoeltzner, W., Schwere Säuglingsanämie durch primären Eisenmangel. Med. Klinik 1909, Nr. 26.
Stone, R., Extraordinary precocity etc. Amer. Journ. of Med. 24, 561. 1852.
Strada, Patologica 1, 17. 1909.
Swinarski-Pfannenstiel, zit. bei Pick.
Tandler, J., Untersuchungen an Skopzen. Wien. klin. Wochenschr. 1908. 277.
— Über den Einfluß der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1910, 459.
Tandler und Grosz, Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. Wochenschr. 1907, 1596.
— Beschreibung eines Eunuchen-Skeletts. Arch. f. Entwicklungsmech. 27, 1909.
— Die Skopzen. Ibidem 30, 1910.
— Die Eunuchoide. Ibidem 29, 1910.
Thibierge et Gastinel, Un cas de gigantisme infant. Nouv. iconogr. del salpetr. 22, 442. 1909.
Trousseau, Med. Klinik des Hotel de Dieu. Würzburg 3, 405. 1868.
Uhthoff, Ein Beitrag zu den Sehstörungen bei Zwergwuchs und Riesenwuchs resp. Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
Variot, Observations sur un cryptorchide. Gaz. méd. de Paris 1892, 76.
Variot et Besançon, P., Indépendance de la spermatogéne et de la sècretion testiculaire. Bull. Soc. anthropol. 1892.
Villemin, Sur le role du corps jaune ovarien chez la femme et la lapine. Comp. rend. Soc. biol. 64, 363. 1908.
— Sur les rapports du corps jaune avec la menstruation chez le rut. Ibid. 444.
Virchow, Über Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparat. Berlin 1872.
Walcher, Verhandl. deutsch. Naturforscher u. Ärzte. Stuttgart 1906.
Wallart, J., Untersuchungen über die interstitielle Eierstockdrüse beim Menschen. Arch. f. Gyn. 81, 271.
— Über das Verhalten der interstitiellen Eierstockdrüse bei Osteomalazie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 61, 851.
Weber, M., Über einen Fall von Hermaphroditismus bei Fringilla coelebs. Zool. Anz. 13, 508. 1890.
Wetzler, Zit. bei Ploß. Das Weib in der Natur- und Völkerkunde. v. Bartels Arch. 1, 1899. VI. Aufl.
Widal et Lutier, Atrophie congénitale complete des testicules. Absence d'infantilisme et de feminisme. Soc. méd. Hôp. Paris. Mars 1912.
Wolff, Br., Zur Kenntnis der Entwicklungsanomalien bei Infantilismus und bei vorzeitiger Geschlechtsreife. Arch. f. Gyn. 94.
Zander, Zur Lehre von der Ätiologie, Pathogenie und Therapie der Chlorose. Virchows Arch. 84, 177.
Zangemeister, Die Beschaffenheit des Blutes in der Schwangerschaft und der Geburt. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 49, 92.
Ziehen, Demonstration in der Gesellsch. der Charité-Ärzte Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1906, 1095.
Zoth, Zwei ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchitischen Extraktes. Pflügers Arch. 62, 1896.
— Neue Versuche (Hantelversuche) über die Wirkung orchitischen Extrakts. Ibid. 69, 1898.
Zuntz, L., Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Ovarien auf den respiratorischen Stoffwechsel. Arch. f. Gyn. 96, 188. 1912.

XI. Kapitel.

Pluriglanduläre Erkrankungen.

Apert, s. Nebennieren.
Biedl, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg, Wien u. Berlin 1910.
Bollinger, Über Zwerg- und Riesenwuchs. Samml. gemeinn. wiss. Vortr. Virchow u. v. Holzendorf, Nr. 455. Berlin 1895.
Brissaud et Meige, Journal de Méd. et Chir. prat. 25 Janv. 1895.
Buday und Janscó, Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 60.
Claude, Acromégalie sans Gigantisme. L'Encéphale. 1907, 295.
Claude et Gougerot, Sur l'insufisance simultanée de plusieurs glandes a sécretion interne (Insuffisance pluriglandulaire). Compt. rend. soc. biol. 63. 785. 1907.

Claude et Gougerot, Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaire, leur place en nosographie. Rev. de med. 10 Nov. et Nov. 1908, 861, 950.
Cordier et Rebattu, Infantilisme regressif ou tardif. Nouv. Iconogr. salp. 24, 405. 1911.
Cushing, The pituitary body and its disorders. J. B. Lipincot Co. Philadelphia and London.
Djemil Pascha, Un cas de myxoedème opèratoire etc. Arch. intern. de chirurg. 1903, 81.
Falk, Fr., Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1. Juni 1911. Wien. med. Wochenschr. 1911, 1819.
Falta, W., Späteunuchoidismus und multiple Blutdrüsensklerose. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 30 u. 31. 1912.
Fischer, B., s. Hypophyse.
Gandy, M., Myxoèdeme acquis de l'adulte avec regression sexuelle etc. Soc. méd. des Hôp. de Paris. 7 Déc. 1906, 19. 1226.
— Infantilisme tardif de l'adulte. Soc. méd. des Hôp. de Paris. Juin 1911. 387 et Bull. med. Juin 1911.
Gougerod et Gy, Insuffisance pluriglandulaire interne thyréotesticule surrenale. Nouv. Iconogr. salp. 24, 449. 1911.
— — Insuffisance endocrinienne thyréoïdo-testicul. Rev. neurol. 2, 1354. 1908.
Gouilloud, Soc. méd. de Lyon. 14. May 1900.
Grünfeld, Sitzungsbericht. Deutsch. med. Wochenschr. 5, 45. 1901.
Hastings Gilford, The disorders of postnatal growth and development. London, Adlard and Son, 1911.
— Siehe auch Med. Chir. Transact. 80, 1897 and The practitioner 73, 188. 1904.
Huchard et Launois, Gigantisme acromég. etc. Soc. méd. des hôp. Dec. 1903.
Hutchinson, Jonathan, Zit. nach Gilford Hastings.
Josserand, A propos de l'infantilisme reversif. Lyon méd. 8 Janv. 1911.
Langer, C. v., Wachstum des menschlichen Skelettes in bezug auf den Riesen. Denkschr. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Mat. naturw. Kl. 31, 1. 91. 1872.
Larrey, Memoires de Chirurgie militaire et campagnes 2, 62. 1912.
Launois et Roy, Des rélations, qui existent entre l'état des glands génitales et le développement devié du squelette. Soc. de Biol. 10 Janv. 1903, 22 et Nouv. iconogr. de la Salp. 1902.
— Etude biologique sur les géants. Paris 1904.
Levi, E., et Frachini, Contribution à la connaissance du Gigantisme etc. Nouv. iconogr. de la Salp. 22, 449. 1909.
Lorand, Das Altern. Werner Klinkhardt, Leipzig 1910.
Manasse, Sitzungsber. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 18. 411
Marie, P., s. Launois et Roy.
Massalongo, Sull'acromegalia. Rif. med. 1892, 74.
Meige, H., Sur le Gigantisme. Arch. génér. de Méd. Oct. 1902, 410.
Noorden, v., Über Chlorose. Med. Klin. 1910, Nr. 1.
Poncet et Leriche, Tuberculose inflammatoire des glandes vasculaires sanguines. Bull. acad. Méd. 27 Juin 1911.
Ponfick, Myxödem und Hypophyse. Zeitschr. f. klin. Med. 38, 1. 1899.
Ransom, Zit. bei Gilford Hastings.
Rumpel, Fall von myxödemartiger Erkrankung bei Hodenatrophie. Neurol. Zentralbl. 15, 428. 1896.
Sainton et Rathery, Myxoedème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires. Soc. méd. des Hôp. 8 Mai 1908, 647.
Sternberg, Beiträge zur Kenntnis der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. 27, 1895.
Thompson, Atrophy of the parathyreoid glands and other gland. structures in primary infantile atrophy. Amer. Journ. of Medic. science. Oct. 1907, 562.
Variot et Pironneau, Nanisme avec Dystrophie osseuse et cutanée spéciales: soupçon d'agénésie des capsules surrenales. Bull. de la soc. de paed. de Paris. Juin 1910, 307 et la clinique infantile 8, 705. 1910.
Wiedenmann, Über partiellen Riesenwuchs. Bruns Beitr. 8, 625. 1892.
Woods Hutschinson, Acromegaly and gigantisme. New York med. Journ. July 21. 1900 and Americ. Journ. of med. science 1895, 190.

XII. Kapitel.

Vegetationsstörungen etc.

Agostini, Infantilismo distrofico et infantilismo mixedematos. Riv. pat. nerv. 1902.
Anton, Vier Vorträge über Entwicklungsstörung beim Kind. Berlin 1908 und Reiner Psychoinfantilismus. Forens. Psychiatrie. 1910, 2.
Apert et Rouillard, Juvenilisme pur. Origine dysthyroïdien de l'infantilisme et de juvenilisme. Bull. soc. méd. Hôp. Paris. 28, 84.
Aschner, B., Über einen Fall von hypoplastischem Zwergwuchs mit Gravidität etc. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 32, 644. 1910.
Aunet-Bréton, Zitiert nach di Gaspero.
Baillarger, Zitiert nach di Gaspero.
Bartel, siehe Nebennieren.
Bauer, Infantilisme et chétivisme. Presse méd. 4 Déc. 1909.
Bertoletti, M., Contribution à l'étude du Gigant. acrom. inf. Nouv. iconogr. de la salp., 1910 1.
Bourneville, Idiotie und Infantilismus. Kongr.-Bericht Brüssel. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1903, 326.
Bourneville et Bord, Cas d'idiotie mongolienne. Rev. d'hygièn. et de méd. infant. 5, 221. 1906,
Bramwell, Case of infantilisme. Clinical. study. Edinburgh 1903, 157.
Breus und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen I. Leipzig und Wien, Deuticke.
Brissaud, Leçons sur les malad. nerv. (Hôp. St. Antoine) Paris 1899 und De l'infantilisme myx. Nouv. iconogr. de la salp. 1897 und De l'infantilisme vrai. Ibidem. 1907.
Cestan, A propos d'un cas d'achondroplasie. Nouv. iconogr. de la Salp. 14, 277. 1901.
Comby, Le mongolisme. Arch. de méd. des enf. 1903, 1906 u. 1907. Bull. et mém. Soc. des hôp. de Paris. 1905 u. 1906.
Dancel, Zitiert nach di Gaspero.
Decroly, Policlinique Bruxelles. 1902, Nr. 2. 1906, Nr. 15.
Diederle, Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Entwickelungsstörungen. Jahrb.f. Kinderheilk. 1906, 465, 576.
Dolega, Ein Fall von Kretinismus beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Zieglers Beitr. 9. 488.
Dufour, Achondroplasie partielle, forme atypique. Nouv. iconogr. de la salp. 19, 133. 1908.
Dupré et P. Pagniez, Infantilisme dégén. (type Lorain) compliqué de dysthyréoïdie pubérale (type Brissaud). Nouv. iconogr. 15, 124. 1902.
Eichholtz, Achondroplasia. Brit. med. Journ. 1, 1229. 1910.
Euzière et Delmas, A propos d'une nouvelle observation d'achondrodysplasie. Nouv. iconogr. de la salp. 1911, 380.
Ferranini, Über den von der Schilddrüse unabhängigen Infantilismus. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten. 38, 1904.
Franchini, G., et Zanasi, M., L'achondroplasie est-elle héréditaire? etc. Nouv. iconogr. de la salp. 23, 245. 1910.
Gaspero, di, Der psychische Infantilismus Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. 43, 28. 1907.
Gilbert et Rathéry, Nanisme mitral. Presse méd. 37, 38. 1900.
Gläßner, Protokoll der k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 10.
Gulecke, Zwergwuchs infolge prämaturer Synostose. Arch. f. klin. Chir. 83, 1907.
Hagenbach, siehe Kapitel Hypophyse.
Hansemann, v., Echte Nanosomie etc. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 52.
Hegar, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 11. Entwickelungsstörungen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 40.
Hertoghe, De l'hypothyréoïdie bénigne chronique ou myxoedème fruste. Nouv. iconogr. de la salp. Juli/Aug. 1899.
His, W., Zur Kasuistik des Kretinismus. Virchows Arch. 22, 104. 1861.
Hitschmann, Augenuntersuchungen bei Kretinismus und Zwergwuchs etc. Wien. klin. Wochenschr. 27, 1898.
Hödlmoser, Über einen Fall von Zwergwuchs, verbunden mit angeborener Enge der Aorta. Wien. klin. Wochenschr. 15, 408. 1899.

Joachimsthal, Über den Zwergwuchs etc. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 17.
Joffroy, Paralysie générale juvénile etc. L'encéphale 1908. 7, 1.
Kassowitz, Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien. med. Wochenschr. 1902, Nr. 22 u. Forts.
Katolicky, Protokoll der Gesellsch. d. Ärzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 10.
Kaufmann, E., Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis. Berlin 1892.
Krauß, Inaug.-Diss. Freiburg 1875.
Kundrat, siehe Status lymphaticus.
Lampe, Inaug.-Diss. Marburg 1895.
Langdon-Down, Clin. lect. A report of the London. Hosp. 3, 1866.
Lange, Beitr. zur pathologischen Anatomie des Mongolismus. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1906, 233.
Langenbach, Ein Fall von Chondrodystrophia foetalis mit Asymmetrie des Schädels. Virchows Arch. 189, 1907.
Langer, Zeitschr. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 17, 1861.
Launois, Essai biologique sur les nains. Le Bull. méd. 1909, 957.
Lauze, De l'achondroplasie spécialement étudiée au point de vue mentale. Thèse de Paris 1910, 335.
Léreboullet, Sur un cas de cirrhose biliaire anictérique. Bull. soc. de péd. de Paris 3, 89. 1901.
— Les cirrhoses biliaires. Thèse de Paris. 1902, 76.
Levi Ett, Contribut. à la connaissance de la microsomie etc. Nouv. iconogr. de la salp. 1910, 522.
— Encore sur la question des infantilismes. Nouv. iconogr. de la salp. 1910, 20.
Lorain, Lettre préface à la thèse de Faneau de la Cour 1871.
Marie Pierre, L'achondroplasie dans l'adolescence et l'âge adulte. Presse méd. 14 Juill. 1909.
Meige, Remarques complémentaires sur les nains dans l'art. Nouv. iconogr. de la Salp. 1896 u. 1901, 371.
— L'infantilisme. Gaz. des hôp. 22, 207. 1902.
Meige, et Allard, Deux infantiles. Infantile myx. et infant. de Lorain. Nouv. iconogr. Salp. 2, 1898.
Moro, Fötale Chondrodystrophie u. Thyreodysplasie. Jahrb. d. Kinderheilk. 66, 1907.
Müller, H., Würzburger med. Zeitschr. 1, 1860.
Neumann, H., Über den mongoloiden Typus der Idiotie. Berl. klin. Wochenschr. 1899, 210.
Neurath, Mongolismus mit myxödemähnlichen Symptomen. Wien. med. Wochenschr. 1907, 1132.
Paltauf, A., Über den Zwergwuchs. Wien 1891, Hölder.
Pende, Begriff und Pathogenese des Infantilismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 105, 179. 1910.
Peretz, Der Infantilismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 7, 405. 1911.
Poncet et Leriche, Nains d'aujourdhui et nains d'autrefois. Annal. de méd. et chir. infant. 1903, Nr. 21.
Porak, De l'achondroplasie. Cermont 1890. Nouv. Arch. d'obst. et de gyn. 1890, 19. L'obst. 1905, 249.
Ranke, H. und Voit, Über den amerikanischen Zwerg Frank Flynn, genannt General Mite etc. Arch. f. Anthrop. 16, 1886.
Rentoul, Pancreat. infantilisme. Brit. med. Journ. 11, 1694. 1904.
Richon et Jeandelize, Sur l'origine testiculaire possible de certains cas d'infantilisme. Prov. méd. 23 Juin 1906.
Sainton, Les nains. Trib. méd. 8 Mars 1909.
Sanctis, Sante de, Gli infantilismi. Annali di nevrolog. 26. 1908 and Rivist. speriment. di frenctria et med. legal. 3, 1905.
Schaafhausen, Bericht der niederrhein. Gesellsch. f. Naturheilk. Bonn. 25, 1898.
Schauta, Die Beckenanomalien. Müllers Handb. d. Geburtsh. 1888, 308.
Scholz, W., Kretinismus und Mongolismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3, 505. 1909.
Schüller, Über Infantilismus. Wien. med. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
Shuttleworth, Mentaly deficient children. London by H. K. Lewis. 1909. 3. Aufl.

Siegert, F., Der Monogolismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 6, 565. 1910.
— Der chondrodystrophische Zwergwuchs. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8, 64. 1912.
Sömmering, Zitiert nach Kaufmann.
Sumita, Jahrb. f. Nervenheilk. 73, 1911. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 107, 1911.
Tandler, J., Über Infantilismus. Wien. med. Presse. 1907, Nr. 15.
Taruffi, Zitiert nach Levi.
Vogt, Über den mongoloiden Typus der Idiotie. Neurol. Zentralbl. 1906, 476.
Weil, Albert, Une famille d'achondroplasiques. Bull. et mém. de la soc. de Rad. méd. de Paris. 4, 134. 1912.
Wolff, siehe Eunuchoidismus.
Ziehen, Ideenassoziationen des Kindes. Samml. aus Abhandl. a. d. Geb. d. Pädagogik. Psych. u. Physiol. 1, Heft 6.

XIII. Kapitel.

Pankreas.

Abelmann, Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
Albu, Beitrag zur Diagnostik der inneren und chirurgischen Pankreaserkrankungen. Samml. zwangl. Abhandl. 3, 1. 1911.
Allard, Die Acidose beim Pankreasdiabetes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59, 388. 1908.
Aschner, s. Kap. Hypophyse.
Asher, Das Krankheitsbild des traumatischen Diabetes vorwiegend vom forensischen Standpunkte. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 8, 219. 1894.
Balser, Fettnekrose der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. 40.
Bence, J., Untersuchungen in einem Fall von Pankreatitis und Hepatitis interstitialis etc. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 24.
Benedict, Fr. G. and E. M. P. Joslin, Metabolism in Diabetes mellitus. Publ. Nr. 136. Carnegie Institution of Washington 1910.
Bernard, Claude, Vorlesungen über Diabetes. 1878.
Bernstein und Falta, Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrinum infundibulare und Pituitrinum glandulare auf den respiratorischen Stoffwechsel. 29. Kongr. f. inn. Med. 1912, 536.
Biedl, A., Innere Sekretion. Urban und Schwarzenberg 1910.
Biedl, A., und Th. Offer, Über Beziehungen der Duktuslymphe zum Zuckerhaushalt etc. Wien. klin. Wochenschr. 1907, 1530.
Du Bois Eugene. F., et Borden S. Veeder, The total energy requirement in Diabetes mellitus. Arch. of. int. Med. 5, 37. Jan. 1910.
Borchard, Über das Auftreten und die Ursache von Glykosurie, Albuminurie und Cylindrurie nach schweren Schädelverletzungen. Monatsschr. f. Unfallheilk. Dez. 1902; Wien. med. Blätter 1903, 23.
Bouchardat, Monographie sur le diabète. Paris 1875.
Burckhardt, Über die Leistungen verlagerter Pankreasstücke für die Ausnützung der Nahrung im Darm. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 58, 251. 1908.
Cantani, Diabetes mellitus. Deutsch von S. Hahn, Berlin 1880.
Càtola, Un glioma dei plessi corroidei de IV ventricolo. Ref. Zentralbl. f. Neurol. 1902, 364.
Chauveau et Kaufmann, La pancréas et le centre nerveux. Compt. rend. de l'acad. de science 1893, 463; Pathogénie du diabète. Ibid. 1893, 226.
Chrelitzer, Festschrift. Beitr. z. Dermatol. u. Syph. 1900.
Deucher, Stoffwechseluntersuchungen bei Verschluß des Ductus thoracicus. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 28, 327.
Diamare, V., Zur vergleichenden Physiologie des Pankreas und über die physiologische Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. 3. Mitteilung. Zentralbl. f. Physiol. 1905, Nr. 19 und 1908, Nr. 21.
Dieckhoff, Chr., Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas etc. Inaug.-Diss. Rostock 1894.
Drummond, David, Clin. et path. illustrations of cerebral lesions. Ref. Neurol. Zentralbl. 1877, 83.
Dub, Ein Beitrag zur Lehre vom Diabetes mellitus. Prag. Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilk. 20, 1. 1863.

Dutrait, Diabetes; Apoplexie am Boden des 4. Ventrikels. Journ. de Bruxelles 61, 422.
v. Ebner, V., Köllikers Handb. d. Gewebelehre. 6. Aufl., 3. Leipzig 1899.
Ebstein, Traumatische Neurose und Diabetes. Arch. f. klin. Med. 54, 1895.
Ehrmann, R., Über schweren Diabetes infolge syphilitischer Infektion. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 30.
Emden und Lattes, Über die Acetessigsäurebildung in der Leber des diabetischen Hundes. Hofmeisters Beitr. 11, 327.
Eppinger und Falta, siehe Falta, Therapie des Diabetes mellitus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 2, 1908.
Eppinger, Falta und Rudinger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 66 u. 67. 1. u. 2. Mitteil.
Falta, W., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. 10. Mitteil. Zeitschr. f. klin. Med. 61, 63, 65 u. 66. Die Therapie des Diabetes mellitus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 2.
— Über die Bedeutung der Blutdrüsen in der Pathogenese des Diabetes mellitus. Prag. med. Wochenschr. 35, 1910.
Falta, gemeinsam mit Benedict und Joslin, Untersuchungen mit dem Respirationskalorimeter über den Energieumsatz beim Diabetes mellitus. 26. Kongr. f. inn. Med. 498. 1909.
Falta und Fleming, Über die Wirkung des Adrenalins und Pituitrins auf den überlebenden Kaninchenuterus etc. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
Falta, Grote und Staehelin, Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch pankreasloser Hunde. Hofmeisters Beitr. 10, 1907.
Falta, Newburgh und Nobel, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Überfunktion und Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 72.
Falta und Priestley, Beitrag zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47.
Fleckseder, R., Über die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darm. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59, 1908.
Flint, J. M., Das Bindegewebe der Speicheldrüsen und des Pankreas etc. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1903, 61.
Frerichs, Über den Diabetes. Berlin, Aug. 1884. Hirschwald.
Forschbach, Parabiose und Pankreasdiabetes. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, 1; Zur Pathogenese des Pankreasdiabetes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 60, 1909.
v. Fürth und Schwarz, Über die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Pankreaspräparate. Biochem. Zeitschr. 31, 113. 1911.
Gigon, Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. 3. Mitteil. Zeitschr. f. klin. Med. 65, 313. 1908.
Gley, E., Sur le diabète alimentaire chez les animaux privés du pancreas. Compt. rend. soc. biol. 1891, 752.
Guleeke, N., Über die experimentelle Pankreasnekrose etc. Arch. f. klin. Chir. 85.
Guttmann, Beiträge zur Histologie des Pankreas. Virchows Arch. 177, Spplbd. 1904, 128; Beiträge zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. 172, 493. 1903.
Haedke, Metatraumatische alimentäre Glykosurie. Deutsch. med. Wochenschr. 1900, 501.
v. Halasz, Über Veränderungen des Pankreas bei Zuckerkranken unter Berücksichtigung ätiologischer Momente und des klinischen Verlaufs. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 43.
Hammond, zit. nach Migazzini, Pathologie und Symptomatologie der Kleinhirnerkrankungen. Ergebn. d. Neurol. 1, 1912.
Hansemann, Über die Struktur, das Wesen der Gefäßinseln. Verhandl. d. path. Gesellsch. 1901, 187.
Hédon, E., Greffe sous-cutanée du pancréas. Arch. de physiol. normale et path. 1892, 617.
Heiberg, K. A., Studien über die pathologisch-anatomische Grundlage des Diabetes mellitus. Virchows Arch. 204, 175. 1911. Über Diabetes bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk. 56, 1911.
Hemptenmacher, Über einen Fall von Diabetes mellitus syphiliticus. Mitteil. d. Hamburger Staatskrankenanstalten 1901, 616.
Herxheimer, Pankreas und Diabetes mellitus. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, 829. Zur Frage über das Verhalten der Langerhansschen Inseln bei

Diabetes mellitus. Festschr. f. Orth. Berlin 1903. Über Pankreaszirrhose. Virchows Arch. 183, 228. 1906.
Heß, Experimentelle Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Pankreas. Med. wissensch. Arch. 1, 1907.
Higgins und Ogden, Monatsschr. f. Unfallheilk. 3, Nr. 1.
Hirschfeld, Über infektiöse Entstehung der chronischen Pankreatitis und des Diabetes. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 11.
— Weitere Beiträge zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Berl. klin. Wochenschr. 1912, 198.
Höniger, Über die ephemäre traumatische Glykosurie bei Neugeborenen. Deutsch. med. Wochenschr. 1911, 500.
Hofmeister, F., Nothnagelvorlesung. Wien. Dez. 1912.
De Younghe, Tumor der Medulla oblongata; Diabetes mellitus. Arch. f. Psych. 13, 658. 1882.
Kämnitz, Über einen Fall von Kopfverletzung mit darauffolgendem Diabetes. Arch. d. Heilk. 1873, 447.
Kahn, R. H., Zuckerstich und Nebennieren. Pflügers Arch. 140, 209. 1911.
v. Karakascheff, K. J., Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln bei Diabetes mellitus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 82, 1904; 87, 1906.
Katz und Winkler, Experimentelle Studien über Fettgewebsnekrose des Pankreas. Arch. f. Vedauungskrankh. 4, 289. 1898.
Kausch, Trauma und Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med., Festbd. f. Naunyn, 1904.
Keuthe, W., Ein Fall von Pankreasatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1909, 47.
Knouthon und Starling, Über den Zuckerverbrauch im normalen und im diabetischen Herzen. Zentralbl. f. Physiol. 26, Nr. 4. 169. 1912. — Siehe auch: On the nature of pancreatic diabetes. Preliminary Communicat. Lancet, Sept. 21. 1912, 812.
Körte, Chirurgie des Pankreas. Handb. d. prakt. Chir. 3. Aufl. 1907.
Kühne und Lea, Über die Absonderung des Pankreas. Untersuchungen a. d. physiol. Institut Heidelberg 2. Heft 4. 1882.
Kyrle, Über die Degenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entw.-Gesch. 72, 141. 1908.
Laguesse, G., Sur la formation des ilôts de Langerhaus du pancréas. Compt. rend. soc. Biol. 44, 1893 u. 65, 1908; Journ. de l'Anat. et Physiol. 30, 31, 32, 95, 96. 1894.
Lanceraux, Notes et réflexions à propos de 2 cas du Diabète sucré avec altérations du pancréas. Bull. Acad. de méd. 3. Serie, 7, 12—15. 1877.
— Nouveaux faits de Diabète sucré avec altérations du pancreas. Ibid. 1888.
Langerhans, P., Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. Berlin 1869.
Lazarus, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen. Zeitschrift f. klin. Med. 51 u. 52, 1904.
Lemcke, Ein Fall von sehr tiefer Erniedrigung der Körpertemperatur nach primärer Hämorrhagie in der Medulla oblongata etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 34, 84.
Leimdörfer, A., Über den respiratorischen Stoffwechsel des Diabetikers bei verschiedener Kostform. Biochem. Zeitschr. 40, 326. 1912.
Lemoine et Launois, Lésions du pancréas dans le diabète. Arch. de méd., exper. et d'anat. path. 3, 1891.
Lemonier, Diabète syphilitique. Ann. de Derm. et de Syph. 9, 398. 1888.
Lépine, R., Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreaserkrankungen. Wien. med. Presse 1892, 108;
— Le diabète sucré. Paris 1909, Felix Algan.
Leo, Über den respiratorischen Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. 19, Suppl.-Bd. 101. 1891.
Leudet, Moniteur de science 1860.
Levene, T. A. and G. Meyer, On the combined action of muscle plasma and pancreas extract etc. The journ. of biolog. chem. 9, 97. 1911.
Livierato, Über die Schwankungen der vom Diabetiker ausgeschiedene Kohlensäure bei wechselnder Diät und medikamentöser Behandlung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 25, 161. 1889.
Liefmann und Stern, Über Glykämie und Glykosurie. Biochem. Zeitschr. 1906, 299.
Loeb, Über Glykosurie und Albuminurie nach Gehirnapoplexien. Deutsch. med. Ztg. 1899, 1057.

Löwi, O., Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59, 1908.
Lombroso, U., Kann das nicht in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffe einwirken? Arch. f. Path. u. Pharm. 60, 99. 1908.
— Die Gewebselemente, welche die innere Funktion des Pankreas besorgen. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Path. 9, 1909.
Lombroso et Sacerdotte, Sulle modificazioni istologiche del pancreas dei Conigli dopo la ligatura del dutto del Wirsung. Rend. R. Acad. di Lincei. Roma 1908.
Lusk, The influence of cold and mechanical exercise on the sugar excretion in phloridzin glykosuria. Amer. Journ. of Physiol. June 1908.
— Science. N. S. 33. Nr. 846. 433. 1911.
Lüthje, H., Ist die Zerstörung des Zuckers nach Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? Münch. med. Wochenschr. 1903, 1537.
Mac Callum, Hypertrophy of islands of Langerhans in Diabetus mellitus Amer. Journ. of the med. science 1907, 432.
Magnus-Levy, Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med. 60, 1906.
— Respirationsversuche an diabetischen Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. 56, 1905.
Manchot, Über die Beziehungen der Glykosurie und des Diabetes mellitus zur Syphilis. Monatsh. f. prakt. Derm. 27, 221, 295. 1898.
Mayo Robson, Die Beziehungen der Anatomie zu den Krankheiten des Pankreas. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 4 u. 7. 1908.
Mering und Minkowski, Diabetes nach Pankreasexstirpation. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 26, 371. 1889.
Michael, Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Arch. f. klin. Med. 44, 1889.
Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893.
Minnich, Fall von Pankreaskolik. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 6.
Mironescu, Über die Entwicklung der Langerhansschen Inseln bei Embryonen. Arch. f. Anat. u. Entw.-Gesch. 76, 1910/11.
Mohr, L., Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 4, 910. 1908.
v. Müller, Fr., Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. 12.
Naunyn, B., Der Diabetes mellitus. Wien 1906, A. Hölder.
Nehring und Schmoll, Über den Einfluß der Kohlehydrate auf den Gaswechsel des Diabetikers. Zeitschr. f. klin. Med. 31, 59. 1897.
Neubauer, E., Über die Wirkung antiglykosurischer Mittel und über Leberglykosurie. Biochem. Zeitschr. 43, 335. 1912.
Nevrat-Perrotton, Thèse de Paris 1859.
Nishi, Über den Mechanismus der Blutzuckerregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61, 186. 1909.
v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. 1910. 6. Aufl. 1912. Berlin, Hirschwald.
— New aspects of diabetes. New York 1912, Trat & Co.
— Über Diabetestherapie. Med. Klin. 1909, Nr. 35.
— Über Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. Ibid. 1911, Nr. 1.
— Über neurogenen Diabetes. Ibid. 1912, Nr. 1.
O'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münch. med. Wochenschr. 1911, 1439.
Opie, On the histology of the islands of Langerhans of the pancreas Bull. John Hopkins Hosp. 11, 206. 1900.
Opie, G. L., Pathology changes affecting the islands of Langerhans of the pancreas. Journ. of exper. Med. 5, 397 u. 527. 1900/01.
Van Ordt, Beiträge zur Symptomatologie der Geschwülste des Mittelhirns und der Brückenhaube. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 18, 126. 1900.
Oser, Erkrankungen des Pankreas. Nothnagels Handb. 1898.
Pearce, Amer. Journ. of Anat. 2, 1903.
Pettenkofer und Voit. Über den Stoffwechsel bei Zuckerharnruhr. Zeitschr. f. Biol. 3, 380. 1867.
Pflüger, Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn 1905.
Plagge, Traumatischer Diabetes. Virchows Arch. 13. 93.
Porges und Salomon. Über den respiratorischen Quotienten pankreas-diabetischer Hunde nach Ausschaltung der Abdominalorgane. Biochem. Zeitschr. 27. 143. 1910.
Reimer, Lehrb. f. Kinderheilk. 10, 306. 1876.

Reinhold, Beitrag zur Kenntnis der Lage des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata des Menschen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **10**, 67. 1896.
Renaut, Sur les organs lymphoglandulaires et le pancreas des vertebré. Compt. rend. Acad. science Paris **89**, 247. 1879.
Rennie, Quart. Journ. of microsc. science **48**, 1904.
Robin et Binet, Les échanges réspiratoires dans le diabète glycosurique. Arch. gén. **9**, 283. 1898.
Rosenberger, Fr., Die Ursachen der Glykosurie. München 1911.
Rumpf, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. **45**, 1902.
Russel, L. Cecil, A study of the pathological anatomy of the pancreas etc. Proceeding New York path. soc. Dec. 1908 und Jan. 1909.
Saltykow, Über Pankreasdiabetes. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte **18**, 625. 1909.
Sandmeyer, Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hunde. Zeitschr. f. Biol. **31**.
Sauerbeck, Langerhanssche Inseln und Pankreasdiabetes. Arch. d. allgem. Path. u. Anat. 1902, 538.
— Die Langerhansschen Inseln im normalen und im kranken Pankreas des Menschen. Virchows Arch. **177**, Spplbd. 1904.
Scheuplein, C., Verletzung der Wirbelsäule, Diabetes mellitus acutus, vollständige Heilung. Arch. f. klin. Chir. **29**, 365. 1883.
Schlesinger, Die Erkrankung des Pankreas bei hereditärer Lues. Virchows Arch. **154**, 1898.
Schmidt, M. B., Über die Beziehungen der Langerhansschen Inseln zum Diabetes mellitus. Münch. med. Wochenschr. 52. 1902.
Schulze, W., Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Arch. f. mikrosk. Anat. **56**, 491. 1900.
Schwenkendick, Ein Fall von traumatischem Diabetes mellitus. Allg. med. Zentralztg. **76**, 1. 1907.
Seegen, Diabetes mellitus. 1893.
v. Seo, Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim pankreasdiabetischen Hund. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **59**, 341. 1908.
Sinn, Der Einfluß experimenteller Pankreasgangunterbindung auf die Nahrungsresorption. Inaug.-Diss. Marburg 1907.
Ssobolew, Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. **168**, 91. 1902.
— Über die Struma der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. **177**, Supplbd. 123. 1904.
— Beiträge zur Pankreaspathologie. Zieglers Beitr. **47**, 1910.
Strauß, H., Alimentäre spontane und diabetische Glykosurien. Zeitschr. f. klin. Med. **39**.
— Glykosurie und Geisteskrankheiten. Ibid. **39**.
— Neurogene und thyreogene Glykosurie. Deutsche med. Wochenschr. **19**, 19 u. 20. 1897.
Stüve, Arbeiten aus dem städtischen Krankenhaus. Frankfurt a. M. **44** (Festschr.), 1896.
Swale Vincent und Thompson, Int. Monatsschr. f. Anat. u. Phsyiol. **24**, 1908.
Thiroloix, Diabète pancréatique. Bull. de la soc. anat. **62**, 1891 et Gaz. des Hôp. 1894.
Tiberti, N., Intorno all modo di comportarsi dell' isola del Langerhans etc. Arch. ital. de biol. 51, 1908; Arch. de Fisiol. 5, 1908; lo Sperimentale **62**, 1908.
Tscheboksaroff, Sur les nerfs sécréteurs des surrénales. Russki Wratsch 8, 873. 27 Juin 1909. Ref. Journ. de physiol. et path. gén. **11**, 962.
Tuckett, J. L., On the production of glykosuria in relation to the activity of the pancreas. Journ. of physiol. **41**, 1910.
Viscntini, A., Über das Verhalten des Pankreas nach Unterbindung und Durchschneidung seiner Ausführungsgänge. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt., Supplbd. 1908.
Voit, C., Physiologie des Stoffwechsels. 1881, 228.
Voit, Fr., Über den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. Biol. 1892, 141.
Watermann und Smit, Nebenniere und Sympathikus. Pflügers Arch. **124**, 198. 1908.

Weichselbaum, A., Über Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Sitz.-Ber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. Wien, Math.-n. Kl. Abt. 3, 119, 1910.
— Über Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wochenschrift 1911, Nr. 5.
Weichselbaum und Kyrle, Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln des menschlichen Pankreas. Arch. f. mikrosk. Anat. 74, 1909.
Weichselbaum und Stangl, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wochenschr. 1901, 968.
— — Weitere histologische Untersuchungen etc. Ibid. 1902, 969.
Weintraud, Die Heilkunde. 1898.
— Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus und zur diätetischen Therapie der Krankheit. Bibliotheka medica, Abt. D, 1, Heft 1. 1893.
Zülzer, Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. 24. Kongr. f. inn. Med. 1907.
Zülzer, G. G., Dohrn und Mayer, A., Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1908, 1380.
Zuntz und Mayer, Sur les effets de la ligature des canaux pancréatiques chez les chiens. Soc. Roy. de méd. de Bruxelles 19. 409. 1905.

XIV. Kapitel

Fettsucht.

Ballet, G., L'adipose douloureuse (maladie de Dercum). Presse méd. 1. 285. 1903.
v. Bergmann, Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adiposis universalis. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 5, 640. 1909.
Bochroch, A case of adiposis dolorosa. Amer. Journ. med. sciences 124, 569. 1902.
Burr, C. W., and Riesmann, David, Report of a case of tumour of the hypophysis without acromegaly. Journ. of nerv. and ment. diseases 26. 20.
Cheinisse, L'identité de la lipomatose symmetrique douloureuse avec la maladie de Dercum. Semaine méd. 23, 221. 1903.
Cigard et Roussy, Deux cas d'adipose douloureuse suite d'ovariotomie. Presse méd. 11, 740. 1903.
Debove, Lipomatose douloureuse. Gaz. des Hôp. Nr. 110, 1069. 27 Sept. 1904.
Dercum, A subcutaneous connective tissue dystrophy of the arms and back etc. Univ. Med. Mag. Dec. 1888 und Three cases of a Hitherto unclassified affection etc. Amer. Journ. Med. Science. 114, 521. 1892.
Dercum and Mac Carthy, Autopsy in a case of adiposis dolorosa. Amer. Journ. of med. sciences 124, 994. 1902.
Ewald, Organtherapeutisches. Therap. d. Gegenw. 85. 1899.
Fulconis, Maladie de Dercum et lipomatose douloureuse symmetrique. Thèse de Lyon 1904.
Guillain et Alquier, Étude anatomique et pathologique d'un cas de maladie de Dercum. Arch. de méd. expér. et d'anat. path. 18, 680. 1906.
Haskovec, Lud., Adipose douloureuse ou maladie de Dercum. Rev. neurol. Nr. 23, 15 Déc. 1906.
Hertoghe, Hypothyreoidie benigne chronique. Iconogr. Salp. 1899. Nr. 4.
Jaquet und Svenson, Zur Kenntnis des Stoffwechsels fettsüchtiger Individuen. Zeitschr. f. klin. Med. 41, 375. 1900.
Koettnitz, Über symmetrisches Auftreten von Lipomen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 38, 75. 1893.
Launois et Bensaude, De l'adéno-lipomatose symmétrique à prédominance cerv. Nouv. Iconogr. Salp. 13, 41, 184, 243, 1900.
Löning und Fuß, Schilddrüsenveränderungen bei Adiposis dolorosa. Kongr. f. inn. Med. 1906, 222.
Lorand, Über die Entstehung der Fettsucht, mit Rücksicht auf Veränderungen gewisser Blutgefäßdrüsen. Med. Klin. 1905. 387.
Lyon, J. P., Adiposis and lipomatosis considered in reference to their constitutional relations and symptomatology. Arch. of int. Med. 6. 28. 1910.
Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 1897; ibid. 60, 177. 1906.
Miquel, De la valeur nosologique de la maladie de Dercum. Thèse de Paris 1904.
v. Noorden, Die Fettsucht. Nothnagels Path. u. Therap. 1. Aufl. 1900 und 2. Aufl. 1910. Wien und Leipzig, Hölder.
— Pathologie des Stoffwechsels. 1893. 448.

v. Noorden, Über verschiedene Formen der Fettsucht. Med. Klin. Nr. 1.
— Über Fettsucht. Med. Klin. Nr. 1.
— Über Fettsucht. Intern. med. Kongr. Budapest 1909.
Reach, Stoffwechselversuch an einem fettleibigen Knaben. Festschr. f. Salkowski. 1904, 319. Berlin.
Pic et Gardère, Un cas d'atrophie généralisée de la face. Lyon méd. 2, 61. 1909.
Price, G. E., Adiposis dolorosa. Amer. Journ. of the med. sciences **137**, 705. 1909.
Raymond et Claude. s. Kap. Epiphyse.
Rubner, M., Beitrag zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Berlin 1902.
Salomon, H., Über Durstkuren, besonders bei der Fettleibigkeit. v. Noordens Samml. med. Abhandl. Berlin 1905, Heft 6,
Schwenckenbecher, Über die Adiposis dolorosa. Arch. f. klin. Med. 1904, 324.
— Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 29. 1904.
Simons, A., Eine seltene Trophoneurose „Lipodystrophia progressiva". Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **5**, 1911.
Staehelin, R., Der respiratorische Stoffwechsel eines Fettsüchtigen im nüchternen Zustand und nach Nahrungsaufnahme. Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 425. 1908.
Strübing, Über „Adiposis dolorosa" (Dercum) und das „oedème blanc and bleu". (Charcot). Arch. f. Derm. u. Syph. **59**, 171. 1902.
Thiele, O., und O. Nehring, Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß von Thyreoideapräparaten etc. Zeitschr. f. klin. Med. **30**, 41. 1896.
Thimm, Adiposis dolorosa und schmerzende Lipome. Monatsschr. f. pr. Derm. **36**, 282. 1903.
Umber, Über einen Fall von Neurolipomatosis dolorosa. Hamburger ärztl. Verein, 9. Febr. 1909.
Vitaut, Maladie de Dercum (Adiposis dolorosa). Thèse de Lyon 1901.
Weiß, A., Adiposis dolorosa. Sammelref. Zentralbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **7**, Nr. 1, 1904.
White, A case of adiposis dolorosa Brit. med. Journ. **11**, 1533. 1899.

Sachregister.



Verlag von Julius Springer in Berlin.

Handbuch der inneren Medizin.

Bearbeitet von

L. Bach †-Marburg, J. Baer-Straßburg, G. von Bergmann-Altona, R. Bing-Basel, M. Cloetta-Zürich, H. Curschmann-Mainz, W. Falta-Wien, E. St. Faust-Würzburg, W. A. Freund-Berlin, A. Gigon-Basel, H. Gutzmann-Berlin, C. Hegler-Hamburg, K. Heilbronner-Utrecht, E. Hübener-Berlin, G. Jochmann-Berlin, K. Kißling-Hamburg, O. Kohnstamm-Königstein, W. Kotzenberg-Hamburg, P. Krause-Bonn, B. Krönig-Freiburg, F. Külbs-Berlin, F. Lommel-Jena, E. Meyer-Berlin, E. Meyer-Königsberg, L. Mohr-Halle, P. Morawitz-Freiburg, Ed. Müller-Marburg, O. Pankow-Düsseldorf, F. Rolly-Leipzig, O. Rostoski-Dresden, M. Rothmann-Berlin, C. Schilling-Berlin, H. Schottmüller-Hamburg, R. Staehelin-Basel, E. Steinitz-Dresden, J. Strasburger-Breslau, F. Suter-Basel, F. Umber-Berlin, R. von den Velden-Düsseldorf, O. Veraguth-Zürich, H. Vogt-Straßburg, F. Volhard-Mannheim, K. Wittmaack-Jena, H. Zangger-Zürich, F. Zschokke-Basel.

Herausgegeben von

Prof. Dr. **L. Mohr**, und Prof. Dr. **R. Staehelin**,

Direktor der Medizin. Poliklinik zu Halle a. S. — Direktor der Medizin. Klinik zu Basel.

Im Dezember 1912 erschienen:

Vierter Band: Harnwege und Sexualstörungen — Blut — Bewegungsorgane — Drüsen mit innerer Sekretion, Stoffwechsel- und Konstitutionskrankheiten — Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen.

Mit 70 zum Teil farbigen Textabbildungen und 2 Tafeln in Farbendruck.

Preis M. 22,—; in Halbleder gebunden M. 24,50.

Erkrankungen der Blase, der Prostata, des Hodens und Nebenhodens, der Samenblasen und funktionelle Sexualstörungen. Von Privatdozent Dr. F. Suter-Basel.

Blut und Blutkrankheiten. Von Prof. Dr. P. Morawitz-Freiburg i. B.

Erkrankungen der Muskeln, Gelenke und Knochen. Von Prof. Dr. F. Lommel-Jena.

Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion, Stoffwechsel- und Konstitutionskrankheiten. Von Privatdoz. Dr. J. Baer-Straßburg, Prof. Dr. W. Falta-Wien, Prof. Dr. W. A. Freund-Berlin, Privatdoz. Dr. A. Gigon-Basel, Prof. Dr. R. von den Velden-Düsseldorf und Prof. Dr. H. Vogt-Straßburg.

A. **Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion.** Von Prof. Dr. W. Falta-Wien.

B. **Anatomisch begründete Konstitutionsanomalien, Konstitution und Infantilismus.** Von Prof. Dr. W. A. Freund-Berlin und Prof. Dr. R. von den Velden-Düsseldorf.

C. **Stoffwechselerkrankungen.** Von Privatdozent Dr. J. Baer-Straßburg. (Mit einem Beitrag von Privatdoz. Dr. A. Gigon-Basel.)

D. **Rachitis, Osteomalazie, Exsudative Diathese.** Von Prof. Dr. H. Vogt-Straßburg i. E.

Erkrankungen aus äußeren physikalischen Ursachen. Von Professor Dr. L. Mohr-Halle und Professor Dr. R. Staehelin-Basel.

Fünfter Band: Erkrankungen des Nervensystems.

Mit 315 zum Teil farbigen Textabbildungen.

Preis M. 28.—; in Halbleder gebunden M. 30.50.

Erkrankungen des Rückenmarks und seiner Häute. Von Prof. Dr. Eduard Müller-Marburg a. L.

Erkrankungen des Großhirns, des Kleinhirns, der Brücke, des verlängerten Marks und der Hirnhäute. Von Professor Dr. M. Rothmann-Berlin.

Die Krankheiten der peripheren Nerven. Von Privatdoz. Dr. Otto Veraguth-Zürich.

Kongenitale, heredofamiliäre und neuromuskuläre Erkrankungen. Von Privatdoz. Dr. Robert Bing-Basel.

Die Psychoneurosen. Von Professor Dr. K. Heilbronner-Utrecht.

Die Epilepsie. Von Professor Dr. K. Heilbronner Utrecht.

Neurosen. Von Dr. H. Curschmann-Mainz.

Physiologie und Pathologie des viszeralen Nervensystems. Von Dr. O. Kohnstamm-Königstein i. T.

Die funktionellen Störungen der Stimme und Sprache. Von Prof. Dr. H. Gutzmann-Berlin.

Toxische Erkrankungen des Nervensystems. Von Prof. Dr. E. Meyer-Königsberg i. Pr.

Im November 1911 erschien:

Erster Band: Infektionskrankheiten.

Mit 288 zum Teil farbigen Textabbildungen und 3 Tafeln in Farbendruck.

Preis M. 26,—; in Halbleder gebunden M. 28,50.

Preis des vollständigen Werkes in 6 Bänden etwa M. 150,—.

Auf die weiteren Bände des Werkes, die bis Herbst 1913 vorliegen sollen, ist der Stoff folgendermaßen verteilt:

2. Band. Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane und des Mediastinums, Erkrankungen der oberen Atemwege.
3. Band. Erkrankungen der Verdauungsorgane und Nieren.
6. Band. Grenzgebiete (Chirurgie, Gynäkologie, Ophthalmologie, Otiatrie), Vergiftungen.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.



